

Kruisreacties bij voedselallergie

Het hooikoortsseizoen is inmiddels in volle gang. Mensen met hooikoorts hebben vaak ook een voedselallergie. Hun lichaam herkent per abuis de eiwitten, die in voedingsmiddelen voorkomen, zoals stuifmeeleiwitten. Deze kruisreactie is gebaseerd op vergelijkbare structuren van eiwitten of eiwitdomeinen in het uitlokkende allergeen en het allergeen dat een allergische reactie veroorzaakt. Door nieuwe concepten, zoals regulatoire T-cellen, is het mogelijk de achtergronden van de ontwikkeling van allergische klachten en hun onderlinge relaties beter te begrijpen en wellicht nieuwe therapieën te ontwikkelen.

PRESCILLA
JEURINK EN
HUUB
SAVELKOUL
WAGENINGEN
UNIVERSITEIT

● ● NAAST HUISVESTING (infectie
● druk) en lifestyle (welzijn en stress) blijkt voeding een belangrijke factor te zijn die de weerstand van een individu kan beïnvloeden. Voedselallergieën geven hinderlijke en pijnlijke klachten, die in een aantal gevallen zo hevig kunnen worden dat ze levensbedreigend zijn. Aan de gevaren die algemeen met voeding worden geassocieerd, zoals bacteriële contaminatie en residuen van pesticiden, is dan ook recent het risico van allergische reacties toegevoegd.

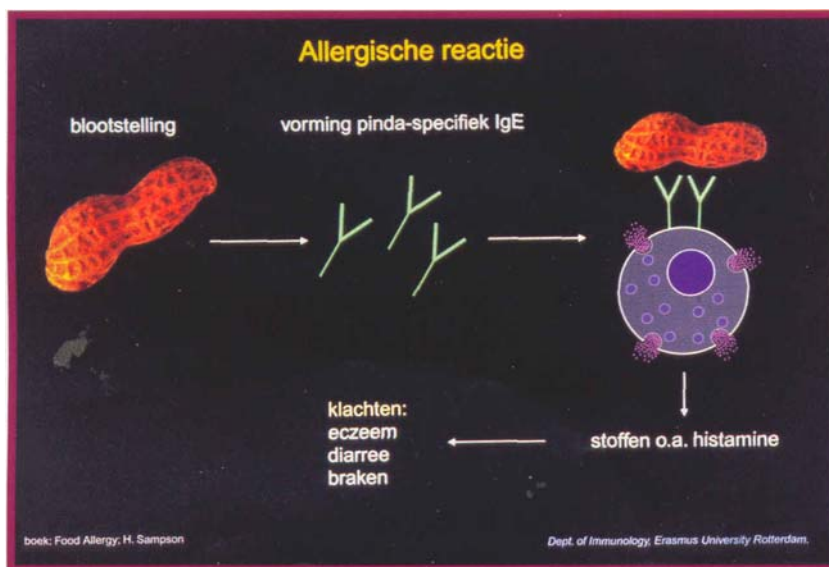
Immuunsysteem Bij een allergie reageert het immuunsysteem niet alleen op schadelijke indringers, maar

ook op onschadelijke stoffen in voeding en in de lucht. Denk daarbij bijvoorbeeld aan eiwitten aanwezig in melk of ei, stuifmeel van grassen of berkenbomen en deeltjes van huisstofmijt. De schade in het lichaam wordt niet veroorzaakt door de binnendringende stof, maar door de veel te heftige reactie van het eigen immuunsysteem. Stoffen die een allergische reactie veroorzaken, zijn allergenen. Dit zijn bijna altijd eiwitten. Bij een allergie komen allergeen-specifieke IgE-antistoffen voor in het bloed en ontstaan allergische ziekten, zoals astma, hooikoorts, voedselallergie en eczeem. Deze IgE-antistoffen plakken op mestcellen in het slijm

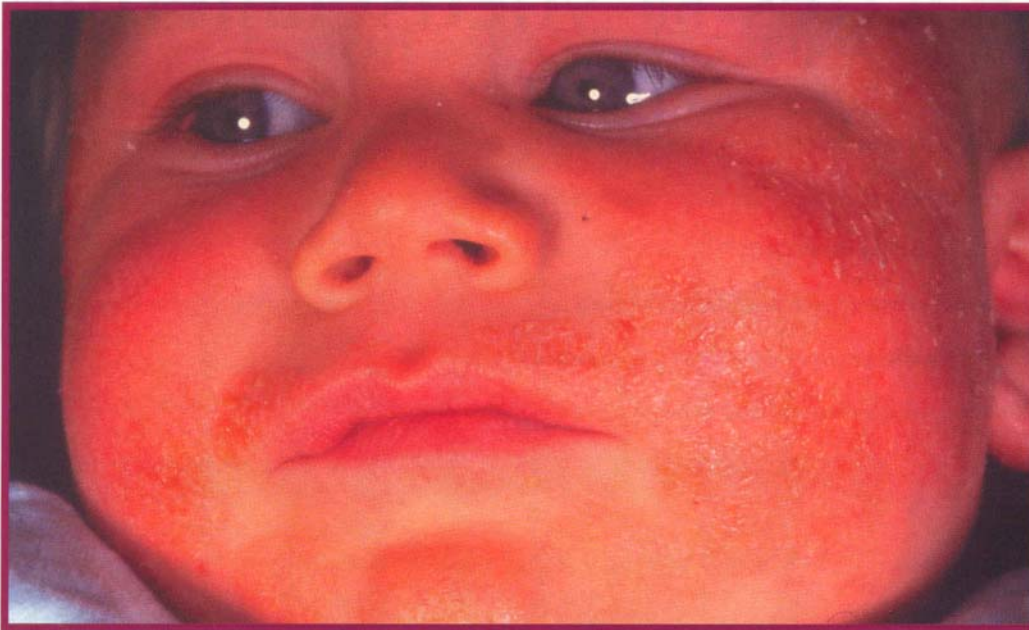
vlies van onder andere de darm. Wanneer het lichaam daarna opnieuw in aanraking komt met het allergeen, wordt er onder meer histamine gevormd. Histamine kan overal in het lichaam irritatie veroorzaken. Je ontwikkelt dan heel snel (binnen 10 tot 20 minuten) klinische klachten van de allergie, bijvoorbeeld in de darm. De productie van IgE is hoog bij een herhaalde blootstelling aan een lage dosis allergeen, terwijl er amper IgE wordt geproduceerd bij een hoge dosis. De interactie van een allergeen met het immuunsysteem leidt tot de vorming van type 2-helper- T-cellen (Th2). Dit zijn cellen die cytokines produceren, zoals IL-4, IL-5 en IL-13. Deze cytokines reageren met hun receptoren, stimuleren de IgE-productie en verhogen de aantallen eosinofiele granulocyten en mestcellen in de weefsels van de doelorganen (longen, neus, darm en huid) van allergische individuen. Dit proces heet allergische sensibilisatie (afbeelding 1). Het natuurlijk verloop van sensibilisatie leidt tot diverse klinische symptomen die leeftijdsafhankelijk optreden.

Ongeveer 30 procent van de Nederlandse bevolking heeft een erfelijke aanleg om allergische klachten te ontwikkelen. Zolang er echter geen uitlokkende factoren zijn, treden er geen verschijnselen van allergie op. In Nederland heeft zo'n 17 procent van de mensen last van allergie. Heeft een van de ouders een allergie, dan is de kans 30 procent dat hun kinderen ook een allergie krijgen. Als beide ouders een allergie hebben, dan bestaat er 50 tot 70 procent kans dat de kinderen ook een allergie ontwikkelen.

Afbeelding 1:
Schematische weergave van allergische sensibilisatie die leidt tot allergeenspecifieke IgE-antistofvorming en na herhaalde allergeenblootstelling de ontwikkeling van klinische klachten van voedselallergie.



Voedselallergie Allergie begint vaak op babyleeftijd in kinderen die een erfelijk bepaalde aanleg hebben voor de ontwikkeling van Th2-cellen



Een voor koemelk allergische baby met eczeem.

na blootstelling aan allergenen in de voeding. Veel kinderen groeien op latere leeftijd over de voedselallergie heen. Bij de geboorte zijn het maagdkanaal en het afweersysteem nog niet volledig ontwikkeld. De voeding kan daardoor nog niet optimaal worden verteerd en er komen vaker geheel of gedeeltelijk intacte eiwitten in de darm. Een deel van deze eiwitten kan de darmwand passeren en in aanraking komen met het afweersysteem. Hierdoor is de kans groter dat er een afwijkende reactie optreedt in de vorm van een allergie. Na de rijping van het maagdkanaal en het afweersysteem wordt de kans op dergelijke reacties kleiner. Wel kan er op latere leeftijd (vanaf 12 jaar) voedselallergie optreden op basis van sensibilisatie tegen pollen en de ontwikkeling van allergische klachten op voedsel.

De eerste symptomen van voedselallergie zijn meestal een aan de allergie gerelateerd eczeem. Na twee tot drie jaar kan de voedselallergie overgaan in inhalatieallergie. Dit is een indicatie voor de latere ontwikkeling van astma. Dit wordt de allergie march genoemd. De symptomen kunnen dan (tientallen) jaren blijven bestaan en verdwijnen vaak spontaan op hogere leeftijd.

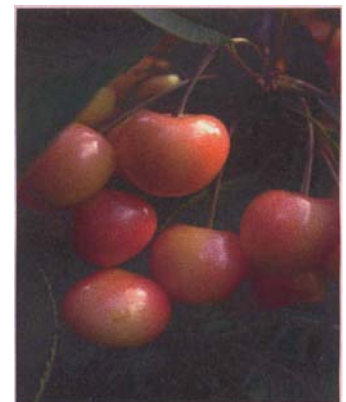
Meer dan 90 procent van de voedselallergieën is een gevolg van blootstelling aan tarwe, soja, koemelk, kippen, vis, schaaldieren, sesamzaad, pinda en noten. Deze allergieën blij

ven meestal veel langer bestaan. De meeste maagdkanaalreacties zijn hinderlijk (buikpijn, diarree en overgeven) en soms pijnlijk (maagontsteking, darmontsteking, astma, eczeem en jeuk), maar soms kan de reactie zo hevig zijn dat deze zelfs levensbedreigend is. In dat geval spreekt men van anafylaxie en dit is het grootste risico van voedselallergie.

De prevalentie van voedselallergie is gebaseerd op dubbelblinde placebo-gecontroleerde voedselblootstelling (DBPCFC) in zeer speciale klinische centra en onder begeleiding van een allergoloog. Onder dergelijke omstandigheden worden twee tot drie procent van de volwassenen en 0,3 tot 7,5 procent van de kinderen voedselallergisch genoemd. In de perceptie van het algemene publiek worden deze percentages algemeen veel hoger geschat (tot wel 17 procent). Als gevolg hiervan worden kinderen vaak onnodig op dieetrestrictie gezet, met soms nadelige gevolgen.



Bet vI



Pru avI



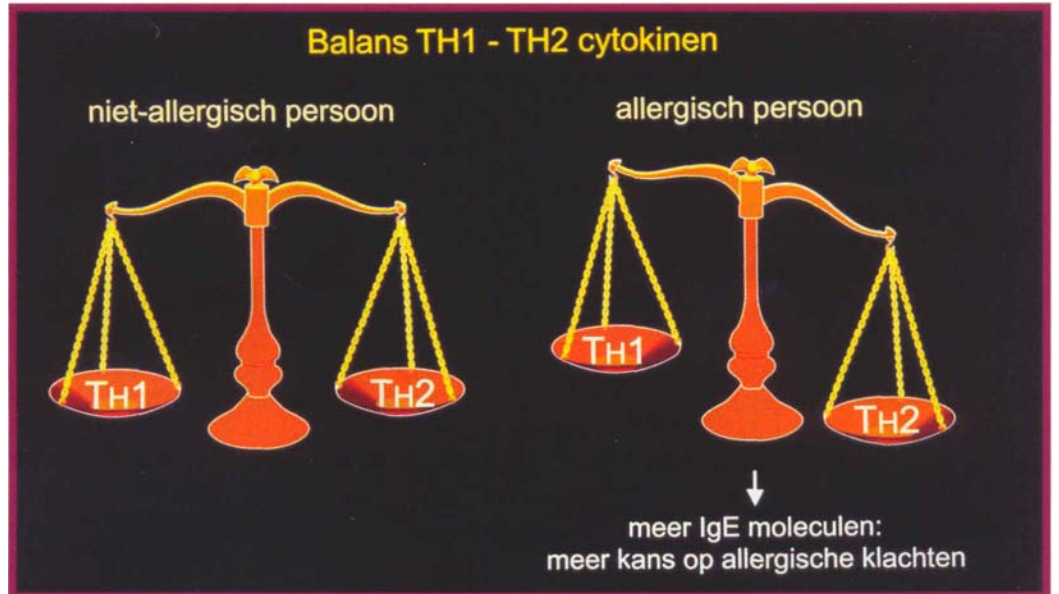
Afbeelding 2: Ruimtelijke gelijkenis van IgE-bindende epitopen in berkenpollen en kers.

Voedselintolerantie Naast voedselallergie komt voedselintolerantie voor. Intolerantie is een verkeerde reactie op blootstelling aan een voedingsmiddel, zonder dat daar een immuunmechanisme onder ligt. Koemelkallergie kan bijvoorbeeld een ernstige reactie in het gehele lichaam veroorzaken en koemelkallergische kinderen kunnen dus maar zeer kleine hoeveelheden verdragen. Kinderen met een koemelkintolerantie, die het gevolg is van een lactase-enzymdeficiëntie in de dunne darm, verdragen geen melksuiker. Blootstelling aan relatief grote hoeveelheden melk geeft dan klachten in de buik.

Hygiënehypothese Voeding is van levensbelang, maar kan daarnaast de oorzaak zijn van ernstige ziekten en zelfs overlijden. Het spijsverteringskanaal is met 300 m² het grootste menselijke orgaan en staat voortdurend in contact met de buitenwereld. De darmen vormen daarbij de barriere tussen het voedsel en het binnenmilieu. Het immuunsysteem moet tolerant zijn voor de moleculen

Eerste symptomen meestal eczeem

die als voedsel onze darmwand passeren. Het wordt inmiddels duidelijk dat ook de darmbacteriën een belangrijke rol spelen in het functioneren van de darm, zowel voor de motoriek en de absorptie als de immunologische barrierefunctie. De tegenwoordig populaire hygiënehypothese stelt dat westerse ziekten, zoals allergie, sterk toenemen vanwege een te schoon milieu en een te gebrekkige stimulatie van het immuunsysteem (verminderde infecties, toegenomen aantallen vaccinaties en hoog antibioticumgebruik). Infecties bij zuigelingen gaan gepaard met een afname van allergie. Toevoegen van probiotica, zoals lactobaccillen, aan een melkhydrolysaat



verminderen de ernst van de allergie-symptomen. De hypothese dat een veranderde darmflora als gevolg van de meer hygiënische levensomstandigheden een belangrijke oorzakelijke factor is in de stijgende allergie en dus ook de stijgende voedselallergie, dient echter nog bewezen te worden.

Kruisreactie Veel hooikoortspatienten (tot wel 50 procent of meer) reageren niet alleen op pollen van bomen en/of grassen, maar ook op bepaalde voedingsmiddelen. Het lichaam herkent met IgE-antistoffen per abuis de eiwitten die in deze voedingsmiddelen voorkomen als stuifmeel-eiwitten. Een soort IgE-antistoffen herkent dus meerdere eiwitten, die van verschillende bronnen afkomstig kunnen zijn. Dit verschijnsel heet een kruisreactie en is gebaseerd op vergelijkbare structuren van eiwitten of eiwitdomeinen in het uitlokkende allergeen en het allergeen dat een allergische reactie veroorzaakt. Het immuunsysteem van patienten herkent kleine stukjes op deze eiwitten (epitopen). Sensibilisatie tegen een van dergelijke epitopen op een allergeeneiwit resulteert in de vorming van IgE-antistoffen, die vervolgens epitopen op andere allergeeneiwitten binden met een overeenkomstige

ruimtelijke structuur.

Bij kruisreacties tussen pollen en plantaardige voedingsmiddelen zijn diverse verschillende uitlokkende allergenen te onderscheiden. *Betula verrucosa* (Bet vI) is het allergeen in berkenpollen waartegen de meeste berkenpollenallergische mensen reageren. Het eiwit speelt een rol in de bescherming van de plant tegen diverse stressfactoren, zoals infectie met bacteriën, een tekort aan voeding en vraat door insecten. Wanneer berkenpollengesensibiliseerde mens worden blootgesteld aan pollen blijkt wel 50 procent of meer een allergische reactie op appel of noten te ontwikkelen met een branderig gevoel in de mond. Het IgE-bindende epitop op het Bet vI lijkt op IgE-bindende epitopen die onder andere aanwezig zijn in appel, peer, perzik, kers, aardappel, kiwi, selderij, wortel, paprika, soja en diverse noten (afbeelding 2). Blootstelling zal dus in vele gevallen leiden tot klinische effecten. Het eiwit is echter vaak gevoelig voor hoge temperaturen en enzymatische afbraak en zal zelden aanleiding geven tot algemene reacties in het gehele lichaam.

Lipid transfer proteïns (LTP) zijn kleine eiwitten die planten maken als verdediging tegen blootstelling aan

Afbeelding 3: Verstoorde Th1-Th2-balans in een allergisch persoon, vergeleken met die in een niet-allergisch persoon.

~ pathogene bacterien en virussen (bij de berkenpollen is dit eiwit Bet v4). Het eiwit zit dan ook meestal in de schil van vruchten en kan een sterk voedselallergeen zijn. Omdat deze eiwitten ongevoelig zijn voor hoge temperaturen en enzymatische vertering geven zij soms aanleiding tot ernstige algemene reacties (inclusief anafylactische shock). Hun ongevoeligheid maakt dat deze LTP voorkomen in voorbehandelde voedingsmiddelen, zoals vruchtensappen, bier en wijn of zelfs geroosterde hazelnoten. Deze LTP-sensibilisatie komt in Nederland nauwelijks voor en is vooral een probleem in het Middellandse Zeegebied.

Zo'n 20 procent van de berkenpollenallergische mens en heeft ook profillinespecifieke IgE-antistoffen (dit eiwit heet Bet v2). Profillines zijn actinebindende eiwitten die een rol spelen in de vorming van het cytoskelet van een plantencel.

Profillinespecifieke voedselallergieën zijn gericht tegen banaan, avocado, kastanje, kiwi, aardappel, tomaat, passievrucht, mango, vijg en ananas. Lang niet alle kruisreacties leiden echter tot allergische symptomen.

CCD De meeste allergenen zijn eiwitten die een sterk variabele hoeveelheid suikerketens (glycanen) bevatten, die belangrijk zijn voor het op correcte wijze opvouwen van de ruimtelijke structuur van het eiwit. IgE-antistoffen kunnen tegen deze

Toename allergische aandoeningen

suikerketens worden opgevoerd en men noemt deze suikers cross-reactive carbohydrate determinants (CCD). Deze CCD zijn sterk geconserveerd en komen wijdverspreid voor in plantaardige voedingsmiddelen, latex, huisstofmijten, slakken, mosselen, garnalen, bepaalde vissoorten,

koemelk, geitenmelk en rundvlees. De gevonden IgE-antistoffen tegen deze CCD zijn echter vrijwel nooit klinisch relevant voor een allergische reactie. CCD-specifieke sensibilisatie komt wel voor in het Middellandse Zeegebied en net als profillinespecifieke sensibilisaties vinden we deze allergieën in gebieden waar van nature geen berkenbomen voorkomen.

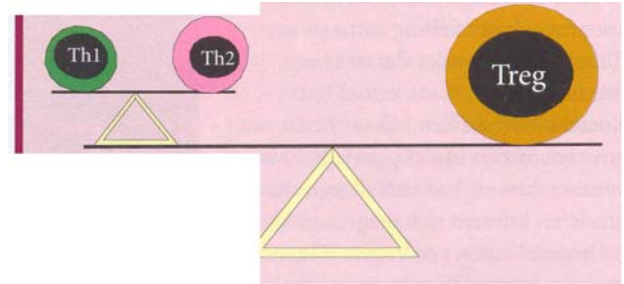
Balans Het lichaam maakt naast de eerder genoemde Th2-cellen, ook Th1-cellen aan als bescherming tegen infecties. Th1- en Th2-cellen houden elkaar in evenwicht omdat zij elkaars vorming en activiteit beïnvloeden. Daardoor bestaat er in een gezond individu een balans tussen Th1- en Th2-cellen. Deze balans is verstoord in allergische mensen, dat wil zeggen doorgeslagen naar de Th2-kant (afbeelding 3).

Het cytokine IL-10 zorgt in het algemeen voor een ontstekingsremmend signaal en bevordert daarmee de inductie van tolerantie, zodat het lichaam op jonge leeftijd leert om niet te reageren op de blootstelling aan onschadelijke stoffen via lucht, voeding en contact met de huid. Recent onderzoek heeft aangetoond dat IL-10 vooral wordt gemaakt door een nieuw ontdekt celtype: regulatorische

Tr-cellen die een belangrijke rol spelen in het in stand houden van de T-cel-tolerantie. Tr-cellen lijken nu ook betrokken bij de remming van Th2 (allergische) ziekten. Tr-cellen blijken dus in staat de balans van Th1- en Th2-cellen in evenwicht te houden en ervoor te zorgen dat geen van de twee soorten T-cellen de overhand krijgt en kan bijdragen tot de ontwikkeling van ziekten, zoals allergieën of diabetes (afbeelding 4). Het is duidelijk dat dit momenteel een zeer belangrijk veld van onderzoek vormt.

Conclusies Allergische aandoeningen nemen de laatste jaren sterk toe. Er komen steeds meer allergieën voor, zoals onder meer voedselallergie. Het

Tr-cellen en immuunregulatie



Afbeelding 4: Tr-cellen en de immuunregulatie.

voorkomen van deze allergieën is afhankelijk van de leeftijd ('allergic march'). Voedselallergieën die op jonge kinderleeftijd optreden (koemelk en ei) verdwijnen vaak weer, terwijl andere voedselallergieën pas op latere leeftijd optreden en soms levenslang aanwezig blijven, zoals allergieën voor pinda's en noten.

Voedselallergieën veroorzaken een heftige reactie van het immuunsysteem op de binnendringende stof en worden gekarakteriseerd met allergeenspecifieke IgE-antistoffen in het bloed. De processen van allergische sensibilisatie en allergiemanifestatie (allergische ontsteking in organen, zoals luchtwegen, darm en huid) zijn immunologisch complex en gerelateerd aan erfelijke factoren en blootstellingsfactoren in de leefomgeving (expositie). Nieuwe concepten (hygiënehypothese en regulatorische T-cellen) maken het mogelijk de achtergronden van de ontwikkeling van allergische klachten en hun onderlinge relaties beter te begrijpen en wellicht nieuwe therapieën te ontwikkelen.

Tenslotte zijn diverse allergene eiwitten van voedingsmiddelen bekend en opgeslagen in databases. Van daaruit probeert men voorspellingen te ontwikkelen over mogelijke allergeniciteit van nieuwe voedingsmiddelen (exotische producten of genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen) en detectiemethoden om de voedselveiligheid (non allergeniciteit) te garanderen. ● ●