

ALLERGIE TE LIJF MET STOFJES UIT PADDESTOELEN



Terwijl de voedingsindustrie zwoegt op levensmiddelen die geen allergische reacties kunnen opwekken, zijn onderzoekers van het Wageningse Allergieconsortium alweer een stap verder. Ze werken aan voedingsmiddelen die allergische reacties actief bestrijden dankzij toegevoegde suikers uit paddenstoelen.

door WILLEM KOERT, foto GUY ACKERMANS

Het project van prof. Harry Wichers is het meest ambitieuze onderdeel van het Allergieconsortium. In het laboratorium van prof. Huub Savelkoul van de leerstoelgroep Celbiologie en immunologie – de man achter het Allergieconsortium – onderzoekt Wichers de werking van suikerketens en eiwitten uit paddenstoelen die allergische reacties moeten voorkomen. Wichers begon dat onderzoek bij het inmiddels opgeheven Agrotechnology & Food Innovations. Nu heeft hij binnen Wageningen UR een tijdelijke *status aparte*. De organisatie bekostigt zijn onderzoek de eerstkomende drie jaar uit centrale middelen. Wat er daarna met hem gebeurt, weet hij niet. 'Ik denk er niet over na', zegt Wichers. 'Ik werk aan mijn onderzoek, en ik zie wel wat er over drie jaar gebeurt.'

De effecten van de plantaardige verbindingen die Wichers onderzoekt zijn op z'n minst opmerkelijk. 'In de literatuur vind je experimenten met muizen met een pinda-allergie, die kunnen sterven als ze pinda-eiwitten door hun voer krijgen. Maar voeg je tegelijkertijd de stoffen toe die wij onderzoeken, dan blijft de dodelijke allergische shock uit.'

Tot de allergieremmers die Wichers bestudeert horen onder meer de uit glucose-eenheden opgebouwde bètaglucanen. 'Het zijn suikerketens die je vindt in de celwanden van schimmels, gisten, granen en korstmossen', zegt Wichers. 'Ik beperk me voorlopig tot de bètaglucanen uit paddenstoelen als de shiitake, de amandelchampignon, oesterzwammen, het fluweelpootje en de eikhaas.'

VERSTOORDE BALANS

In reageerbuizen corrigeren bètaglucanen het immuunsysteem. 'Bij mensen met een gezond immuunsysteem is er een balans tussen immuuncellen van het type Th2 en cellen van het type Th1', zegt Wichers. 'Bij mensen met een allergie is die balans verschoven, en vind je meer immuuncellen van het type Th2.'

Th1- en Th2-cellen horen tot het geavanceerde deel van het immuunsysteem dat kan leren hoe het indringers moet herkennen. Het wordt aangestuurd door het primitiever deel van het immuunsysteem, het *innate* immuunsysteem. Dat bestaat uit weinig subtiel werkende cellen die alle lichaamsvreemde componenten aanvallen. De innate immuuncellen leren de geavanceerde immuuncellen indringers te herkennen, door ze brokstukken van inmiddels geneutraliseerde indringers te tonen. Op een nog niet begrepen manier grijpen de bètaglucanen in paddenstoelen aan op dat mechanisme. Ze laten het immuunsysteem verhoudingsgewijs meer Th1-immuuncellen en minder Th2-immuuncellen aanmaken.

Een probleem waar Wichers tegenaan loopt is dat alle paddenstoelextracten weer net iets anders zijn. 'We weten niet wat we in handen hebben', zegt hij. 'Daarom werken we nu aan een test waarmee we kunnen ach-

terhalen welke suikerketens invloed hebben op de afweercellen en welke niet.'

De eiwitten die Wichers bestudeert werken op een andere manier. Uit de Japanse lakzwam, het fluweelpootje en de strozwam komen *Fungal Immunomodulatory Proteins* of FIP's. Ze veranderen de snelheid waarmee immuuncellen zich delen, en herstellen zo misschien de verhouding tussen Th1- en Th2-cellen. Soms vraagt Wichers zich af hoe het mogelijk is dat natuurlijke verbindingen zo'n positief effect op het immuunsysteem hebben. 'Het is alsof ze in het lichaam thuishoren', zegt de hoogleraar. 'De stoffen waarmee we werken komen uit schimmels. Misschien is ons immuunsysteem erop berekend dat we af en toe schimmels binnenkrijgen, bijvoorbeeld in de vorm van bedorven voedsel.'

TE WEINIG VIJANDEN

En daarmee komt de hygiënehypothese om de hoek kijken, een theorie die volgens sommige onderzoekers verklaart waarom steeds meer mensen tegenwoordig last lijken te hebben van allergie. 'Het is een mooie theorie, maar onbewijsbaar', zegt prof. Huub Savelkoul. Savelkoul publiceerde enkele maanden geleden een opiniestuk over de hygiënehypothese in het Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde. 'Volgens die theorie komen we te weinig in contact met ziektekiemen en ontstaan daardoor allergieën en auto-immuunaandoeningen als reuma', vertelt de hoogleraar. 'Omdat ons immuunsysteem te weinig echte vijanden leert kennen, gaat het zich per abuis richten op lichaamseigen cellen en onschuldige verbindingen van buiten. Er zijn aanwijzingen dat die theorie klopt, maar je kunt hem pas bewijzen met een ethisch onacceptabel experiment. Je kunt geen mensen willens en wetens blootstellen aan condities die misschien allergie veroorzaken, of een auto-immuunziekte als de ziekte van Crohn.'

Of allergie nu toeneemt of niet, en of we nu te schoon leven of niet, allergieremmende voedingsmiddelen hebben waarschijnlijk toekomst. Twintig procent van de Nederlanders heeft een verhoogde spiegel van het antilichaam IgE in zijn bloed. Het gaat dan om varianten van het antilichaam die onschadelijke eiwitten in pollen of voedingsmiddelen per abuis herkennen als indringers die bestreden moeten worden. 'Dat wil niet

zeggen dat al die Nederlanders ook daadwerkelijk allergisch zijn', zegt Savelkoul. 'Maar ze hebben wel een verhoogde kans om het te worden.'

Voedselallergie hangt bijna altijd samen met een andere allergie. 'In Nederland is bijvoorbeeld het immuunsysteem van veel mensen gevoelig voor berkenpollen', zegt Savelkoul. 'Als een IgE-antilichaam reageert op het Bet v1-eiwit in berkenpollen, reageert het vaak ook op het eiwit Mal d1 in appels. Daarom zijn mensen die allergisch zijn voor berkenpollen in zeventig procent van de gevallen ook allergisch voor appels.' Wetenschappers noemen dat het 'pollen-fruit-syndroom'.

Er zijn meer van zulke verbanden bekend. Binnen het Allergieconsortium werken drie aio's aan een onderzoek naar varianten van het syndroom.

Allergene stoffen als Mal d-1 zijn eigenlijk de *core business* van het Allergieconsortium. De Wageningers hebben eiwitten als Dau c1 in wortels, Apig1 in selderie en Pru av1 in kersen bestudeerd. Ze hebben de structuur van die eiwitten in kaart gebracht, en onderzocht hoe die eiwitten degraderen door bijvoorbeeld behandeling met hitte. Tegelijkertijd heeft het Allergieconsortium onderzocht hoe de allergene werking van de eiwitten vermindert als ze degraderen. De leerstoelgroep van prof. Tiny van Boekel heeft modellen ontwikkeld die interessant zijn voor de voedingsindustrie die allergene componenten uit zijn levensmiddelen wil weghalen, maar waarschijnlijk nog interessanter voor klinische onderzoekers die voedselallergie bestuderen. 'Dat je allergisch kunt zijn voor kersen is oud nieuws', zegt Savelkoul. 'Maar over de stoffen in kersen waarvoor je allergisch kunt zijn was zo goed als niets bekend.'

FINANCIËLE PROBLEMEN

Het is niet duidelijk wat er in de toekomst met het Allergieconsortium zal gebeuren. Het consortium heeft problemen met de financiering en de inbedding. Die worden veroorzaakt door het interdisciplinaire karakter van het consortium. De medewerkers vallen onder verschillende kenniseenheden, en daardoor is het vaak niet duidelijk welke kenniseenheid waarvoor moet betalen. Daarover, en over de toekomst van het consortium, gaat het *position paper* dat het consortium heeft aangeboden aan de concernraad van Wageningen UR. Voor het overige heeft het Allergieconsortium geen reden tot klagen. De Wageningers publiceerden tot dusver een kleine dertig artikelen in *peer reviewed* tijdschriften, het consortium participeert in Europese projecten als Europrevail, en er zijn contacten met bedrijven als Unilever en DSM.

Er is belangstelling voor het werk van het consortium, merkt Savelkoul. 'Voedingsbedrijven hebben niet zoveel met allergenen in hun producten, ook al moeten ze die nu op labels vermelden', zegt Savelkoul. 'Maar als je met ze praat over hypoallergene producten, of over levensmiddelen die het immuunsysteem op zo'n manier veranderen dat ze juist allergische reacties voorkomen, dan zie je wel degelijk interesse.' <

'Als je muizen met pinda-allergie ook onze stoffen geeft, blijft de dodelijke shock uit'