



# Ontdekken

Dagelijks worden in de fundamentele medische wetenschap tal van nieuwe ontdekkingen gedaan, die inzichten verschaffen over hoe ons systeem in al haar gelaagdheid werkt.

Het woord 'ontdekken' betekent letterlijk het verwijderen of oplichten van de bedekking, datgene wat het fenomeen tot dan toe aan het zicht heeft onttrokken. Het fenomeen dat er vaak al die tijd al was, zonder dat we ons er bewust van waren, of van de betekenis ervan. Regelmatig leidt een nieuwe ontdekking tot het herschrijven van de conclusies en aannames uit eerder onderzoek.

**We leven in een** interessante tijd met tal van nieuwe inzichten: zo wordt het – door nieuwe ontdekkingen – geleidelijk duidelijk dat leven zichzelf organiseert, en dat alle 'onderdelen' van leven met elkaar verbonden zijn en samenwerken. Het ontdekken van hoe het leven dit doet is fascinerend, en roept verwondering en bewondering op.

Zo nuanceert recent onderzoek de oude aannames van vechten tegen een vijandbeeld van ziekte, geïnitieerd door de microbentheorie van Louis Pasteur, en de daaruit voortvloeiende interpretaties richting het immuunsysteem. In de tot nu toe gangbare theorie maakt het immuunsysteem onderscheid tussen 'zelf' en 'niet-zelf'. Wanneer dit laatste zich voordoet, zal het immuunsysteem tot de aanval overgaan om dit 'niet-zelf' te elimineren. Essentieel is dat het immuunsysteem geen aanval opent op 'zelf', zoals onze eigen organen. Doet het immuunsysteem dit wel, dan wordt van auto-immuniteit gesproken en dat is een ernstige aandoening. Wanneer het uitgangspunt van onderzoek verder gaat dan een vijandbeeld, en onbevooroordeeld kijkt naar de verschijnselen en reacties zoals deze zich voordoen, wordt een ander tafereel zichtbaar. Namelijk dat alle verschijnselen, reacties en symptomen hun eigen betekenis en functie hebben voor het geheel.

**Wellicht is een passender** uitgangspunt dat van ongevaarlijk en potentieel gevaarlijk, of van nuttig en niet-nuttig. Want hiermee kunnen we bijzondere fenomenen begrijpen, zoals het niet afstoten van de vrucht (*deels niet-zelf*) door een zwangere vrouw, het ontwikkelen van immunologische tolerantie voor allerlei voedsel (*niet-zelf*) door het jonge kind, en de tolerantie voor de miljarden microben

(*niet-zelf*) op en in ons lichaam. Al dit niet-zelf is ongevaarlijk, blijkt leven te bevorderen en te behouden. Bij de eerste twee fenomenen leert het immuunsysteem zichzelf selectief te remmen, in de zwangerschap op tijdelijke basis. Het laatste, de tolerantie ten opzichte van onze microben en het voordeel dat dit ons brengt, is onderwerp van veel onderzoek. Wel wordt steeds duidelijker dat microben (*vooral bacteriën en ook virussen*) die wij als groep tot voor kort als vijand beschouwden, gunstig kunnen zijn voor het in stand houden van onze gezondheid.

**Zo las ik kortgeleden** een artikel over de onverwacht gunstige effecten van sommige virussen voor de darmmicrobiota.<sup>[1]</sup> In een onderzoek bij muizen met ofwel een steriele darm ofwel een met antibiotica behandelde darm, werden deze geïnfecteerd met Murine norovirus (*MNV*). Norovirussen bij mensen zijn berucht vanwege de ernstige diarreeklachten. Het bleek dat de infectie met het MNV een trigger was voor herstel van het darmweefsel dat was beschadigd door ontsteking, en tevens voor herstel van de celfunctie en weefselarchitectuur. Dit was twee weken na de infectie zichtbaar. Daarnaast herstelde de darmimmunititeit zich, waarbij ook antiviraal type 1 interferon werd gemeten als teken van betrokkenheid van de virusinfectie bij de immuunrespons. Bij de met antibiotica behandelde muizen werden antistoftiters gevonden tegen het norovirus, consistent met normalisatie van de immuunrespons. Dit betekent dat een virusinfectie van de darm nuttig kan zijn wanneer er sprake is van dysbiose van de darmmicrobiota door antibioticagebruik.

**Het omgekeerde lijkt ook** te bestaan: bij zeer recent humaan onderzoek<sup>[2]</sup> werd gekeken of het norovirus gebonden en zo onschadelijk gemaakt zou kunnen worden door een representatieve cultuur van darmbacteriën. Het onderzoek bevestigt dat dit mogelijk is en geeft inzicht in de relatie tussen een gezond darmmicrobioom en de weerbaarheid tegen (*noro*)virussen.

Daarnaast weten we al langer van het bestaan van bacteriofagen: virussen die zich kunnen hechten aan slijmvliesoppervlakken en bacteriën in bedwang kunnen houden, en op die wijze de integriteit en gezondheid van onze slijmvliezen in stand houden.<sup>[3]</sup>

Dit soort onderzoek draagt bij aan het ontrafelen van de complexiteit van leven, waar microben zoals virussen en bacteriën bij betrokken zijn en hun eigen rol spelen.

**Een ander artikel in de** vorm van een review prikkelde mij vanwege de titel waarin van natuurlijke auto-immuniteit werd gesproken.<sup>[4]</sup> Dit terwijl auto-immuniteit meestal als ongewenst en schadelijk wordt gezien. Het is al lange tijd bekend dat mensen autoantistoffen kunnen hebben zonder dat zij ziek zijn, en dat deze antistoffen levenslang kunnen blijven bestaan.

De auteurs memoreren Ilya Metchnikoff, een Russische microbioloog die in 1908 een (*gedeelde*) Nobelprijs voor Fysiologie ontving. Hij deed ook onderzoek naar gefer-

## ‘Auto-immuniteit wordt meestal als ongewenst en schadelijk gezien’



### ‘Moet de detectie van autoantistoffen in labonderzoek geïnterpreteerd worden als fysiologie of als pathologie?’

menteerde melkproducten en de betekenis hiervan voor gezondheid, dat als basis gezien wordt voor de huidige belangstelling voor het darmmicrobioom en probiotica. Metchnikoff omschreef de functie van het immuunsysteem een eeuw geleden al als een dirigent van zelfregulerende mechanismen zoals groei, onderhoud, herstel, signalering en optimaal fysiologisch functioneren. Dus eerder als harmonisator van zelf dan als vechter tegen niet-zelf. In dit kader introduceerde hij het begrip fysiologische inflammatie of natuurlijke auto-immuniteit. Het immuunsysteem kan voorgesteld worden als Immunculus, een soort database met klonale mozaïeken van alle autoantigenen die op maat in actie kunnen komen om harmonie te bewaren. Het opruimen van debris, bijvoorbeeld na infectie of in de vorm van reststoffen uit het metabolisme, is een belangrijke functie van het immuunsysteem, waarvoor macrofagen actief worden. Voor het herkenbaar maken van debris worden autoantistoffen gebruikt, die dan dienstdoen als opsoninen: vlaggetjes op te verwijderen moleculen. Zo zouden autoantistoffen tegen schild-

### ‘Dit onderzoek draagt bij aan het ontrafelen van de complexiteit van leven’

klierweefsel kunnen ontstaan wanneer er een ontsteking gaande is en debris niet goed opgeruimd kan worden. Een fysiologische inflammatie dus als antwoord op debris. Ook wanneer geprogrammeerde celdood optreedt (*apoptose*) ontstaan autoantistoffen.

**De vraag rijst dan hoe** de detectie van autoantistoffen in labonderzoek geïnterpreteerd moet worden: als fysiologie of als pathologie? De auteurs van de review gaan ervan uit, gezien het feit dat het vaak voorkomt bij gezonde mensen, dat de meeste gevallen van auto-immuniteit een fysiologische respons zijn. Daarbij vinden pluriforme acties plaats om de harmonie te bewaren en ook om auto-immuunziekten te voorkomen. In een minderheid van de gevallen van autoantistoffen is er sprake van enkelvoudige actie ervan, en daarmee van echte schade aan het orgaan en dus van pathologie. De auteurs bevelen aan om autoantistoffen als vroege markers te zien voor ziekte.

Nieuw epidemiologisch cohortonderzoek bij gezonde mensen<sup>[5]</sup> bevestigt de aanwezigheid van en interacties tussen natuurlijke autoantistoffen en proinflammatoire cytokinen, ten gunste van het tegengaan van (*beginnende*) inflammatie.

**Nieuwe ontdekkingen kunnen een** ander zicht bieden op ziekte en gezondheid. We begrijpen steeds beter dat microben alomtegenwoordig zijn en interacteren met ons immuunsysteem, in principe ten bate van onze gezondheid. En omdat ons immuunsysteem eerder gezien kan worden als bewaarder van vrede dan als strijder tegen de vijand, worden we uitgenodigd om klachten, symptomen en labuitslagen in een breder kader te plaatsen en te interpreteren. Een kader dat kijkt naar het zelfregulerende grotere geheel, waarin alles zijn eigen plek en functie heeft. Dit bredere perspectief zou ook in het gewone dagelijkse leven behulpzaam kunnen zijn, om van oorlog naar vrede te bewegen.

[www.jouwvoeding.com](http://www.jouwvoeding.com)

#### BRONVERMELDING

1. Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K. *An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria*. Nature 2014;516(7529):94-6
2. Almand EA. Et al. *Human norovirus binding to select bacteria representative of the human gut microbiota*. PLoS One. 2017 Mar 3;12(3):e0173124.
3. Barra JJ. Et al. *Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity*. PNAS 2013 May 20, doi: 10.1073/pnas.1305923110
4. Poletaev AB, Churilov LP, Stroeve YI, Agapov MM. *Immunophysiology versus immunopathology: Natural autoimmunity in human health and disease*. Pathophysiology 2012;19:221-31
5. Stemann von JH. et al. *Prevalence and correlation of cytokine-specific autoantibodies with epidemiological factors and C-reactive protein in 8,972 healthy individuals: results from the Danish Blood Donor Study*. PLoSOne 2017 Jun 30;12(6): e0179981