

PNI Katern

Binnen de Psycho-Neuro-Immunologie (PNI) bestaat er een aantal stromingen, die ieder op zich een meerwaarde bieden. De PNI binnen dit katern kan worden beschouwd als PNI in ruimere zin, waarbij alle processen in het menselijk lichaam uiteindelijk invloed hebben op het (epi)genetisch metabolisme. Zo ook, voeding in al zijn vormen. Dit magazine beschouwt PNI als een deel van de wetenschap van regeneratieve geneeskunde. Een wetenschap die ook voeding, beweging en andere natuurlijke en niet-natuurlijke interventies als klinisch waardevol beschouwt; interventies die via regulatie van communicatiemechanismen (PNI) het (epi)genetisch proces positief kunnen beïnvloeden.

Bram van Dam en Leo Pruimboom dragen de PNI-kennis uit in o.a. hun werk als docent aan diverse internationale opleidingsinstituten en universiteiten. In samenwerking met Van Nature zijn in 1999 de opleidingen 'Orthomoleculair therapeut volgens klinische Psycho-Neuro-Immunologie' opgericht. Zo wordt hun waardevolle kennis aan medici en paramedici overgedragen.

Binnen het PNI-Katern treft u uitsluitend PNI-artikelen aan, onder wetenschappelijke verantwoordelijkheid van Bram van Dam en Leo Pruimboom.

Colofon

Prof. dr. Bram van Dam (biochemicus, fysioloog, theoloog, invited associate professor aan de universiteit van Gerona en Lissabon)

Leo Pruimboom (fysiotherapeut, fysioloog, invited associate professor aan de universiteit van Gerona)

John Hobo

Yvonne van Stigt

Reageren: PNI@vannature.nl

De mogelijke rol van probio

John Hobo

Abstract

Western civilization is facing a progressive increase in immune-mediated, gut-related health problems, like allergy, auto-immune diseases and inflammatory diseases.

One of these diseases is rheumatoid arthritis. Health service in the Netherlands spend 9 billion Euro's in the year 2000 only for this disease. More and more is revealed about the real backgrounds behind auto-immunity. Several studies address arthritogenic peptides, molecular mimicry, aberrant forms of HLA-B27, antibodies against citrullinated peptides, and an improper development or damaged immune system, leading to pathogenic invasion en inflammatory responses. The gut as most biggest part of the CMIS (common mucosal immune system) has a big influence in pathogenic invasion. Recent publications have highlighted strong new support for the role of probiotics in immune exclusion, immune elimination, and immune regulation. Several data show that probiotics promote endogenous host defence mechanisms. Thus, modification of gut microflora by probiotic treatment may offer a therapeutic potential in the inflammatory response at rheumatoid arthritis. Probiotic bacteria differ in their immunomodulatory activity and influence of immune responses. Multi-strain intervention seems to be the first choise.

De westerse samenleving kent een progressieve toename in immuungerelateerde, darmgerelateerde problemen, zoals allergieën, ontstekingsziekten, en auto-immuunziekten [1,22,23]. Eén van deze ziekten is reumatoïde artritis (RA). Alleen al voor deze ziekte bedroegen de kosten van de gezondheidszorg in het jaar 2000 negen miljard euro. Er wordt steeds meer inzicht verkregen in de werkelijke achtergronden achter het begrip auto-immuniteit. Voornamelijk de darm als grootste onderdeel van het CMIS (common mucosal immune system) heeft op het immuunsysteem een grote invloed. Onderzocht wordt of er in de bestaande recente literatuur aangrijpingspunten te vinden zijn om RA te beïnvloeden door het toedienen van probiotica.

Wat is reumatoïde artritis?

Wanneer het immuunsysteem per abuis de 'eigen' componenten aanvalt, spreekt men van auto-immuniteit. Dit gaat gepaard met de productie van auto-antistoffen die het eigen systeem aanvallen. Deze auto-antistoffen zijn bijna uitsluitend gericht tegen eiwitten en eiwitcomplexen die een sleutelrol vervullen bij belangrijke chemische processen in de cel. Vooral het exosoom (PM/SCL-complex) staat steeds meer in de belangstelling. Het humane exosoom is een ingewikkeld eiwitcomplex dat bestaat uit tenminste negen eiwitten. Het blijkt betrokken te zijn bij de afbraak van RNA-moleculen, die essentieel zijn voor de expressie van onze genen en voor de eiwitsynthese.

De oorspronkelijk gevonden reumafactor (voornamelijk gericht tegen het lichaamseigen IgG) bleek niet erg specifiek voor RA en werd ook gevonden bij andere ontstekingsziekten. In 1984 ontdekte men een antistof met een goede specificiteit voor RA: de zogenaamde anti-perinucleaire factor (PF). In 1997 vond men dat deze factor in het bijzonder gericht was tegen een modificatie van het aminozuur arginine (lezing prof. dr. van Venrooij). Wanneer er een ontsteking of intoxicatie plaatsvindt, gaat er plotseling een groot aantal cellen stuk. Hierbij wordt apoptose (celdood) in gang gezet, wat een ingewikkeld samenspel is van een aantal chemische reacties. Hierbij treden opmerkelijke veranderingen van de cel op, waardoor de opruimcellen van het immuunsysteem worden geactiveerd. Deze veranderingen vinden plaats in het exosoom. Als het exosoom wordt gemodificeerd, kan het gehele complex niet meer functioneren. (Als het ware een stakende machinist. De trein rijdt niet, ook al zijn alle onderdelen van het spoor intact).

tica bij reumatoïde artritis

Normaliter wordt de stervende cel dusdanig gefagocytiseerd dat het immuunsysteem hier geen hinder van ondervindt. Er zijn aanwijzingen dat de anti-perinucleaire factor identiek is aan het eiwit filaggrine. Tijdens de eiwitsynthese wordt arginine spontaan ingebouwd in filaggrine. Bij apoptose wordt via een enzymatische reactie arginine in citrulline omgezet. De positieve NH₂-groep van arginine wordt hierbij vervangen door een neutrale zuurstofgroep. Het eiwit kan dan niet meer in zijn vorm gehouden worden en is veel gevoeliger voor afbraak. Citrullinerig kan echter niet zomaar plaatsvinden. Dit vindt alleen plaats als de calciumconcentraties in de cel honderd maal hoger zijn dan normaal. Dit kan alleen als het celmembraan lek is.

Auto-antistoffen van een RA-patiënt zijn gericht tegen het aminozuur citrulline, zoals dat in eiwitten voorkomt (peptidylcitrulline). Als gecitrullineerde eiwitten buiten de cel komen worden ze gezien door het immuunsysteem en opgevat als lichaamsvreemd. Hierdoor vindt antistofvorming tegen citrulline plaats. Er is inmiddels een CCP-test (cyclic citrullinated peptide) die zeer specifiek is voor reumatoïde artritis en positief is bij meer dan zeventig procent van de RA-patiënten. Het blijkt dat de meeste patiënten lang voor er gewrichtsklachten bestaan al CCP-antistoffen in het bloed hebben.

CCP-positieve patiënten hebben na drie jaar in 92% van de gevallen RA ontwikkeld in tegenstelling tot CCP-negatieve patiënten slechts 25%. Niet iedereen maakt deze antistoffen. Dit is afhankelijk van de HLA-factoren die bij iedereen verschillend zijn.

HLA-factoren

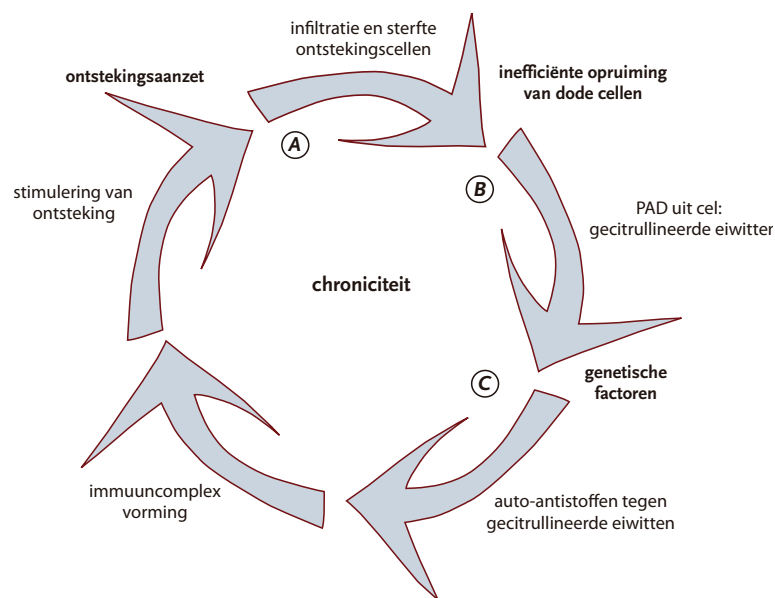
HLA staat voor 'humane lymfocyten antigenen'. Dit is een systeem van erfelijk bepaalde antigenen die zich bevinden op de membraan van cellen. Er blijkt een zeer grote polymorfe van de HLA-antigenen te bestaan. T-cel-receptoren herkennen alleen antigenen die gebonden aan HLA-moleculen. Antigenen gepresenteerd in de context van het eigen HLA leiden tot reactie, terwijl het lichaamseigen HLA-molecuul met rust wordt gelaten. Geen mens heeft gelijke HLA-factoren en dat is maar goed ook omdat anders de hele mensheid uitgeroeid zou kunnen worden door één bepaald virus. Van het HLA-A2-antigen zijn al meer dan vijftig varianten bekend en van het HLA-B27-antigen al 24 subtypes [25]. De incidentie van een bepaalde HLA-factor is meestal significant hoger in een bepaalde patiëntengroep dan in een controlepopulatie. Dit houdt meteen in dat er meerdere etiologische factoren moeten zijn. Vooral het HLA-Dr₄ lijkt verantwoordelijk te zijn bij RA. HLA-B27 komt bij reactieve artritis (ReA) vijf tot tien maal vaker voor dan in een normale populatie [25].

Homing

Gespecialiseerde cellen in de Peijerse plaques van de dunne darm, de M-cellen (microfold-cellen) nemen doorlopend ongeveer één procent van de passerende antigenen op en presenteren die aan de sub-epitheliaal liggende lymfocyten en macrofagen. Na anti-geen-stimulatie transformeren de B-lymfocyten en lymfoblasten. Ze belanden via het in de darmen aanwezige lymfeweefsel in de bloedsomloop, waar ze circuleren en dan voor een groot gedeelte weer terugkomen in de darm om zich daar verder te ontwikkelen. Op deze wijze is dit proces in staat om alle slijmvliezen van het lichaam te voorzien van de juiste antistoffen.



John Hobo is acupuncturist en orthomoleculair therapeut volgens de Psycho-Neuro-Immunologie en volgt momenteel de Master of Science PNI in Gerona (Spanje). Hij is eigenaar van praktijk Anders Heel en werkt fulltime als complementair behandelaar in Hoofddorp en Oude Wetering (zie ook www.andersheel.nl).



Afbeelding 1: Een auto-immuunziekte verloopt volgens het A + B + C principe waarbij vele factoren aan de orde komen.

De cascade van een auto-immuunziekte

Bij auto-immuunziekten is er een cyclus van elkaar versterkende gebeurtenissen; apoptose, lekkage van het PAD-enzym (peptidyl-arginine-deiminase), citrullinatie van extracellulaire eiwitten, vorming van antistoffen, immunocomplexvorming, en verdere ontsteking. Het lijkt waarschijnlijk dat het proces van chronische ontsteking gestopt kan worden wanneer we deze cyclus kunnen onderbreken. >>

PNI **KATERN**

Recente onderzoeken wijzen uit dat gecitrullineerde eiwitten in ontstoken synoviaal weefsel niet specifiek zijn voor RA, maar eerder een ontstekingsafhankelijk fenomeen zijn [27,39]. Bij zestig procent van de mensen met reactieve artritis (ReA) is een voorgaande infectie aangetoond. De meest voorkomende triggers zijn Chlamydia, Shigella, Salmonella, Yersinia en Campylobacter. Zelfs intacte Chlamydia-achtige cellen zijn gevonden in synoviaal weefsel en perifeer bloed. Tevens is er bij HLA-B27 positieve ReA een significante reductie in Th1-cytokinen aangetroffen, wat leidt tot vertraagde eliminatie van bacteriën en persisterende aanwezigheid van antigenen [25].

Ander onderzoek toont 'homing' (zie kader pagina 47) van lymfocyten uit de darmmucosa naar gewrichtsweefsel aan, gecombineerd met een deficiëntie aan antigenen en cytokinen en een dimer-vorming van HLA-B27 (een verkeerd 'gevouwen' HLA) [41]. Daarnaast kan intestinale inflammatie met betrokkenheid van de darm-bloedbarrière een grote rol spelen [33]. Bij het binnendringen van pathogenen vindt opsonisatie ('het merken van pathogene micro-organismen') plaats zodat nieuwe binnendringers worden herkend en kunnen worden gefagocyteerd. Hierbij stuurt een macrofaag een eiwitfragmentje naar het celoppervlak om het te presenteren aan de T-cellen. Een cel met een op dat peptide passende receptor zal zich daaraan binden en stimuleert hierdoor andere onderdelen van het immuunsysteem om een afweerreactie op te starten tegen alle eiwitten die een vergelijkbaar aminozuur bevatten. Als dit stukje eiwit (epitop) erg lijkt op een stukje lichaamseigen eiwit dan zal het geactiveerde immuunsysteem ook dit lichaamseigen eiwit aanvallen. Dit proces wordt ook wel moleculaire mimicry genoemd.

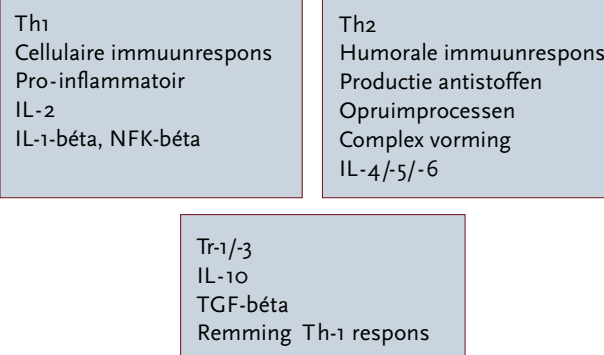
Het lijkt er inderdaad op dat zogenoemde 'shared epitopes' (HLA-DrB1) allelen bijdragen tot een toename van CCP-antilichamen [19]. Verder verwijst onderzoek naar lineaire correlatie tussen urineweginfecties en risk-allelen bij vroege RA [21], en een sterke relatie tussen Proteus-infectie, mimicry en RA [10]. Daarnaast blijkt sequentie-homologie van verschillende antigenen tegelijk (en dus mimicry) bij artritis mogelijk op te treden [40].

Polymorfismen in MIF (macrophage migration inhibitory factor) zijn niet geassocieerd met RA maar wel met de ernst van de gewrichtsklachten [32]. Omgevingsfactoren als kwik, waardoor glutathion afneemt, kunnen leiden tot een polarisatie naar Th2-dominantie [24]. Ook roken blijkt een belangrijke omgevingsfactor bij RA te kunnen zijn. Verder spelen Toll-like receptoren (zie kader) een grote rol in antigenpresentatie en latere ontwikkeling van immuunrespons in pro-allergische (Th2), cellulaire (Th1) en regulerende (Tr1) reacties [12].

Toll-like factoren

Fagocyten bezitten op het celoppervlak receptoren voor o.a. koolhydraten en lipopolysacchariden, de zogenoemde Toll-like receptoren (TLR's). Hierdoor kunnen de fagocyten rechtstreeks micro-organismen binden en fagocyteren. Tot op heden zijn er tien verschillende TLR's geïdentificeerd. Ze spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling van het immuunsysteem zowel op Th1, Th2 als Tr1-niveau [12].

Het Th1-, Th2- en Tr-systeem



Afbeelding 2. Functies van het Th1-, Th2- en Tr1-immuunsysteem.

Kort samengevat is RA een Th1-aandoening, gepaard gaande met ontsteking en eventuele moleculaire mimicry, waarbij ook omgevingsfactoren meedoen en je niet de erfelijke pech moet hebben om de juiste HLA-factoren of CCP-antistoffen te bezitten. Er lijken ook aangrijpingspunten te zijn om het chronische proces te beïnvloeden. De belangrijkste factor lijkt ontsteking en de oorzakelijkheid daarachter te zijn: het binnendringen van antigenen.

De rol van probiotica bij reumatoïde artritis

Door gebrek aan microbiële stimulatie (meer dan 1000 maal minder in vergelijking met vroeger), o.a. door vaccinaties en antibiotica (ook in onze voeding) en te weinig gefermenteerde voeding, krijgt ons immuunsysteem veel minder kans om efficiënte afweer te ontwikkelen tegen pathogenen [22,23]. Dit wordt ook wel de hygiëne-hypothese genoemd.

De darm omvat het grootste deel van het CMIS (Common Mucosal Immune System), wat bestaat uit de SALT (Skin Associated Lymphoid Tissue), de MALT (Mucoid Associated Lymphoid Tissue) en de GALT (Gut Associated Mucoid Tissue). De functionele capaciteit is verdeeld in overeenstemming met het oppervlak van deze weefsels. De darm is het belangrijkste orgaan als het gaat om de gezondheid van de mens (tachtig procent van het totale mucosale oppervlak). Samen met de GALT en het neuro-endocriene weefsel zorgt de intestinale barrière met zijn intracellulaire tight-junctions voor een evenwicht tussen tolerantie en immuniteit tegen antigenen. Als de fine-tuning tussen over deze barrière migrerende macromoleculen is verstoord, kunnen intestinale en extra-intestinale auto-immuunziekten ontstaan. Deze zijn gebaseerd op moleculaire mimicry, waardoor het immuunsysteem wordt geactiveerd om alles wat lijkt op het binnengedrongen pathogeen aan te vallen. Het auto-immuunproces zou kunnen worden gestopt als het samenspel tussen genen en triggers (omgevingsfactoren, inclusief pathogene invasie) wordt genormaliseerd door het herstel van de intestinale barrière [11]. Het gebruik van probiotica zou een nieuwe route kunnen openen bij de zoektocht naar de pathogenese van auto-immuunziekten.

Het begrip 'de humane intestinale flora' bestaat eigenlijk niet. Zelfs bij homozygote tweelingen zijn er verschillen waarneembaar. Dit is ondermeer afhankelijk van genetische factoren (bijv. HLA), omgevingsfactoren, dieet, en doorgemaakte ziekten [23].

Bij de geboorte komt er een abrupt einde aan de steriliteit van de darm. Bij een normale geboorte komt het kind direct in contact met de vaginale flora van de moeder. Terwijl bij een sectio keizersnede alleen directe omgevingsbacteriën de eerste inwoners van de darm zullen vormen. Ook borstvoeding speelt een belangrijke rol. Er is een significante overheersing van het Bifidum-bacterie in de darm bij borstgevoede kinderen, terwijl anders de Bacteroïdes zullen overheersen [22,23].

Gevolgen dysbiose

In Nederland is bij meer dan tachtig procent van de mensen *Candida albicans* de belangrijkste kolonisator van de darm. Dit gaat vaak gepaard met:

- een verhoogd aantal granulocyten en neutrofielen
- een verhoogd aantal macrofagen en monocyten
- verlaging van de IgA-waarden
- vaak afwezig zijn van sIgA (het enige immunoglobuline dat in het lumen kan komen en de belangrijkste protectie is tegen antigenen)
- veelal verhoogd IgE (is een poging van het lichaam tot normalisering. Waarden van 0,0002 mg/l kunnen wel oplopen tot soms wel 2 g/l)
- vaak positief EBV (Eppstein-Barr virus) en CMV (cytomegalievirus)
- pathologische verhouding tussen T₄- en T₈-cellen (normaal is 1,8 : 2,2)
- een laag B-lymfocytengehalte

Er zijn dus nogal wat immunologische gevolgen. Een verlaagd sIgA vermindert de mucosale barrière tegen gramnegatieve bacteriën door verhoogde translocatie door het epitheel [8]. Adhesie van *Candida* aan epitheelcellen zorgt voor een verlaagd IgA en sIgA en gaat ten koste van de 'first-line defence' [34].

De residente microflora bevat een veelvoud aan componenten die in staat zijn om de niet-specifieke en specifieke immuniteit te activeren. Het mucosale immuunsysteem ontwikkelt speciale regulerende anti-inflammatoire mechanismen voor eliminatie en tolerantie voor niet-gevaarlijke antigenen uit voedsel, lucht, en commensale bacteriën. Tegelijkertijd moet dit systeem pathogenen herkennen. Dit is afhankelijk van de ontwikkeling van unieke types lymfocyten, IgA, sIgA en homing van cellen uit de mucosa naar de lymfeklieren. De commensale flora heeft een sterke invloed op immuno-activatie via onder andere lipopolysacchariden, peptidoglycanen, superantigenen, bacterieel DNA en 'heat-shock' proteïnen. Zo is het dus ook betrokken bij veel ontstekingsziekten [38].

Het lijkt er dus op dat we voor de maturatie van het immuunsysteem (en de fine-tuning ervan) in contact moeten komen met bepaalde bacteriën die een positieve invloed hebben op de menselijke gezondheid (dus ook o.a. probiotica). Een goede kolonisatie is nodig voor de ontwikkeling van ons immuunsysteem [36] en zorgt voor de juiste Th₁-Th₂ en Tr₁-balans. Herkenning van antigenen vindt plaats door de Toll-like receptoren. Lymfatische- en epitheelweefsels die interactie hebben met bacteriële patronen helpen om de intestinale immuniteit te reguleren [13].

Effect probiotica

De meest bekende en meest onderzochte bacterieculturen behoren tot de bifidobacteriën en verschillende lactobacillus-culturen. Sommige van deze stammen laten een duidelijk anti-inflammatoir potentieel zien [23]. Alleen al het toedienen van prebiotica in de vorm van oligosacchariden leidt tot een toename van deze stammen in de darm, gepaard gaande met een verlaging van IL-1- β in de darm, minder pro-inflammatoire cytokinen en een toename in modulerende moleculen [20]. Overige immuungerelateerde effecten die zijn waargenomen na probioticagebruik:

- Zowel Th₁- als Th₂-gerelateerde aandoeningen blijken goed te reageren op het toedienen van probiotica. Er vindt kennelijk geen polarisatie plaats naar Th₁ of Th₂, maar er is meer invloed op Tr-regulatie of directe suppressie van de specifieke immunrespons.
- T-cel-activatie is in het algemeen een consequentie van antigenpresentatie door dendrietcellen (DC's) in combinatie met expressie van mede-stimulatoire moleculen en cytokineproductie [5]. De antigenpresenterende dendrietcellen zijn beslissend in de regulatie van de immunrespons. Lactobacillus-stammen zijn in staat om Th-2-overactiviteit meer te 'tunen' naar Th₁, door toename van bioactief IL-12 en IL-18. Hierdoor wordt met name op memory-T-cellen door upregulatie van de TLR-2-receptoren een robuuste immuniteit verkregen voor bacteriële componenten [28].
- Verder is er een duidelijke inhibitie van IL-4 en IL-5 waarneembaar (zowel antistofproductie als Th-2 functie) [28].
- Steeds meer wordt gevonden dat probiotica in staat zijn om de TLR-receptoren te reguleren in hun (niet specifieke) respons op bacteriën. Ook wordt de verworven immuniteit duidelijk beïnvloed [12,14,36].
- IL-10 heeft een regulerende effect op Tr₁-cellen [26], wordt vaak opgevoerd door het toedienen van probiotica en zorgt voor preventie van een te heftige inflammatoire cascade van Th₁-cytokinen [7,9,17,29,35].
- Daarnaast wordt door het toedienen van probiotica een downregulatie aangetroffen in het aantal lamina propria mononucleaire cellen (LPMC's), die Nuclear Factor Kappa- β (NFK- β) sturen en dus ontsteking induceren [2,9,37].
- Probiotica bevorderen ook een toename in het aantal CD-4 cellen (CD-4-cellen zijn T-helper lymfocyten die antigenen herkennen en vooral regulerend zijn. CD staat voor clusters of differentiation. Ze werken daarbij samen met Transforming Growth Factor- β (TGF- β), in de vorm van latency-associated protein (LAP+T-cellen). Deze cellen zijn essentieel voor onze protectie. Tevens neemt ook het CD-206 toe. Dit type T-cel helpt ook bij het herkennen van antigenen maar via een andere route (de lectine-route). CD-206 vergemakkelijkt op die manier de opname van microben door dendrietcellen en heeft invloed op de klonale expansie van de IgA-B-cel populatie [14]. >>

- Verder verhoogt het toedienen van probiotica de IgA-productie [14,36] en voorkomt het translocatie van pathogenen naar lymfe-weefsels. De kans op het ontstaan van moleculaire mimicry wordt dus verminderd [42].

Er bestaan wel verschillen in immunoregulatorische effecten tussen verschillende bacteriestammen. Het wordt dan ook aanbevolen om bij het inzetten van probiotica meerdere stammen tegelijk (multi-strain probioticum) in te zetten [14,17].

Referenties

- Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *J of Autoimmunity* 2005; Nov. 25 (1): 74-80
- Bai AP. Probiotics modulate inflammatory cytokine secretion from inflamed mucosa in active ulcerative colitis. *Int J Clin Pract.* 2006; Mar;60(3):284-8
- Blijlevens NM. Inflammatory response to mucosal barrier injury after myeloablative therapy in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Oct; 36(8):703-7
- Bourlioux P. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine" held in Paris, June 14, 2002. *Am J Clin Nutrition.* 2003 Oct; Vol. 78,(4) : 675-683.
- Braat H. Lactobacillus rhamnosus induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD 4 T cells via modulation of dendritic cell function. *Am J Clin Nutrition.* 2004 Dec; 80 (6):1618-1625
- Brooks TA. Chronic inflammatory pain leads to increased blood-brain barrier permeability and tight junction protein alterations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 Aug;289(2):H738-43
- Drakes M. Bacterial probiotic modulation of dendritic cells. *Infect. Immun.* 2004 Jun; 72(6):3299-309
- Diebel LN. Synergistic effects of Candida and Escherichia coli on gut barrier function. *J. Trauma.* 1999 Dec; 47(6):1045-50
- Di Giacinto C. Probiotics ameliorate recurrent Th1-mediated murine colitis by inducing IL-10 and IL-10-dependent TGF-beta-bearing regulatory cells. *J. Immunol.* 2005 Mar 15; 174(6):3237-46
- Ebringer A, Rashid T. Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease triggered by Proteus urinary tract infection. *Clin Dev Immunol.* 2006 Mar; 13(1):41-8
- Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease : the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005 Sep; 2 (9):416-22
- Fieszko W. Toll-like receptors - novel targets in allergic airway disease (probiotics, friends and relatives). *Eur J Pharmacol.* 2006 Mar 8; 533(1-3):308-18. Epub 2006
- Forchielli ML, Walker WA. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br J Nutr.* 2005 Apr; 93 suppl 1:541-8
- Galdeano CM, Perdigon G. The probiotic bacterium Lactobacillus casei induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. *Clin Vaccine Immunol.* 2006 Feb; 13(2):219-26
- Garcia-Rodenas CL. Nutritional approach to restore impaired intestinal barrier function and growth after neonatal stress in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Jul; 43(1):16-24
- Gareau MG. Neonatal maternal separation causes colonic dysfunction in rat pups including impaired host resistance. *Pediatr Res.* 2006 Jan; 59 (1):83-8, Epub 2005 Dec 2
- Hart AL. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut.* 2004 Nov; 53(11):1602-9
- Van der Helm-van Mil AH. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2005; 7: R949-R958
- van der Helm-van Mil AH. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily at risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Apr; 54(4):1117-24
- Hoentjen F. Reduction of colitis by probiotics in HLA-B27 transgenic rats is associated with microflora changes and immunomodulation. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Nov;11(11):977-85
- Hughes LB. Genetic risk factors for infection in patients with early rheumatoid arthritis. *Genes Immun.* 2004 Dec; 5(8):641-7
- Isolaari E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr.* 2001 Jun; 73(6):1142S-1146S
- Isolaari E. Probiotics Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2004 Apr; 18 (2):299-313

Conclusie

Er is helaas nog weinig onderzoek gedaan naar lange termijneffecten van het inzetten van multi-strain probiotica bij reumatoïde artritis. Gezien de voorgaande bevindingen lijken probiotica een belangrijk wapen te kunnen zijn om invasie van pathogenen, mogelijke mimicry en ontsteking in positieve zin te beïnvloeden. Probiotica zijn in staat om de immuunexclusie, immuuneliminatie en immuunregulatie te stimuleren en kunnen helpen in onze weerstand tegen pathogene invasie. Met name de modulatie van het immuunsysteem, de stimulatie van de Toll-like receptoren, en de invloed op de reactiviteit van de dendrietcellen lijken van belang om de cyclus van chroniciteit te kunnen onderbreken. Het blijft een vraag welke specifieke bacteriestammen moeten worden ingezet, zeker gezien het feit dat er geen enkele residente flora individueel identiek is. Multi-strain interventie lijkt daarom de eerste keus. <<

- Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev.* 2003 Aug; 8(3):223-46
- Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Jul;17(4):400-5
- Kingston H, Mills G, Mc Guirk P. Antigen-specific regulatory T cells-their induction and role in infection. *Seminars in Immunology* 2004 Apr; 16(2):107-117
- Makrygiannakis D. Citrullination is an inflammation dependent process. *Ann Rheum Dis.* 2006 Mar; 15: Epub
- Mansour Mohamadzadeh, Olson S, Warren V. Lactobacilli activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. *Immunology.* 2005 Feb; 102 (8):2880-5
- Niers LE. Identification of strong interleukine-10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy.* 2005 Nov;35(11):1481-9
- Olivares M. The consumption of two new probiotic strains, Lactobacillus gasseri CECT 5714 and Lactobacillus coryniformis CECT 5711, boosts the immune system of healthy humans. *Int Microbiol.* 2006 Mar; 9 (1):47-52
- Parvez S. Probiotics and their fermented foods products are beneficial for health. *J Appl Microbiol.* 2006 Jun;100(6):1171-85
- Radstake TR. Correlation of rheumatoid arthritis severity with the genetic functional variants and circulating levels of macrophage migration inhibitory factor. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct; 52(10):3020-9
- Reveille JD. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med.* 2005 Jun; 118(6):592-603
- Romero-Piffguer MD, Secretary IgA and secretory component in women affected by recidivant vaginal candidiasis. *Mycopathologia.* 1985 Sep ;91(130):165-70
- Sheil B, MacSharry J, O'Callaghan L. Role of interleukin(IL-10) in probiotic-mediated immune modulation: an assessment in wild-type and IL-10 knock-out mice. *Clin Exp Immunol.* 2006 May;144(2):273-80
- Shi HN, Walker A. Bacterial colonisation and the development of intestinal defences. *Can J Gastroenterology.* 2004 Aug;18(8):493-500
- Tien MT. Anti-inflammatory effect of lactobacillus casei on Shigella-infected human intestinal epithelial cells. *J Immunol.* 2006 Jan 15;176(2):1228-37
- Tlaskalova-Hogenova H, Stepankova R, Hudcovic T. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett.* 2004 May 15; 93(2-3):97-108
- Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum.* 2004 Nov; 50(11):3485-94
- Wildner G. Multiple autoantigen mimitopes of infection agents induce autoimmune arthritis and uveitis in lewis rats. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005 May;12(5):677-9
- Wollheim FA. Enteropathic arthritis : how do the joints talk with the gut? *Curr Opin Rheumatol.* 2001 Jul; 13 (4) :305-9
- Zareie M. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut.* 2006 Apr 25; Epub

Literatuur

- <http://www.dk.cvz.nl/testbeschrijvingen/inleidingen/inleiding%20ohla.asp>
- Rijkers GT. Inleiding Immunologie. *Ned. Tijdschrift Klin Chem Labgeneesk.* 2004; 29:132-150
- Dam van B, Pruimboom L. Orthomoleculair therapeut volgens Psycho Neuro Immunologie. Deel 1, 2004
- Prof. dr. W.J. van Venrooij. RA RA wat is dat. Rede uitgesproken bij het aftreden als hoogleraar Biochemie aan de Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatie van de Radboud Universiteit Nijmegen op 13 oktober 2005.