



DOSSIER AUTO-IMMUUNZIEKTEN

Fytonutriënten bij auto-immuunziekten

De exacte etiologie van auto-immuunziekten is nog niet volledig bekend. Het is duidelijk dat er een genetische gevoeligheid bestaat voor verschillende auto-immuunziekten. Het *major histocompatibility complex* (MHC) speelt hierin een rol, een groep genen die coderen voor eiwitten op het oppervlak van cellen die het immuunsysteem helpen om vreemde stoffen te herkennen. Ook kunnen omgevingsfactoren en microbiële infecties bijdragen aan het ontstaan van auto-immuunziekten. Microben kunnen bijvoorbeeld autoreactieve T-cellen activeren. Pathogene T-cellen reageren op verschillende lichaamseigen antigenen.¹

HET IS DUS door een samenspel van meerdere factoren dat er bij auto-immuunziekten een verlies van immunologische tolerantie optreedt en potentieel autoreactieve T-cellen worden geactiveerd. Deze T-lymfocyten beschermen normaal gesproken het lichaam tegen infecties doordat ze reageren op antigenen zoals virussen, bacteriën of lichaamseigen cellen die abnormaal zijn geworden. Bij gezonde individuen bevinden deze T-cellen zich in het T-celrepertoire en wordt hun activering onder controle gehouden door een verscheidenheid aan perifere tolerantiemechanismen. Falen deze mechanismen dan resulteert dat in een ongecontroleerde activering van T-cellen die reageren op verschillende lichaamseigen antigenen die betrokken zijn bij verschillende auto-immuunziekten.^{1,2}

Orgaanspecifiek of systemisch

Geactiveerde T-cellen stimuleren vervolgens macrofagen en/of bieden hulp aan B-cellen, waardoor auto-immuunreacties worden uitgelokt. Een verscheidenheid aan cytokinen, che-



ILSE VAN BLADEL
orthomoleculair therapeut en vitaliteitscoach

mokinen en biochemische ontstekingsmediatoren die door deze immuuncellen worden vrijgegeven, veroorzaken vervolgens cascades van inflammatoire paden, weefselschade en disfunctie. Auto-immuunziekten kunnen orgaanspecifiek of systemisch zijn. Reumatoïde artritis (RA), multiple sclerose (MS), diabetes type 1, colitis ulcerosa en psoriasis zijn voorbeelden van belangrijke auto-immuunziekten die vooral T-cel-gemedieerd zijn. De organen die het meest worden aangetast bij deze ziekten zijn de synoviale gewrichten bij RA, het centrale zenuwstelsel bij MS, de eilandjes van Langerhans bij diabetes type 1, de dikke darm bij colitis, en de huid bij psoriasis. Ook kunnen er verschillende effecten optreden op andere organen, zoals bij RA.¹

Herkenning door symptomen

Naast T-celgemedieerde auto-immuunziekten bestaan er ook andere typen auto-immuunziekten, zoals systemische lupus erythematoses (SLE) waarbij de huid, gewrichten, nieren, bloedcellen, hart en longen worden aangetast. Bij Hashimoto's thyreoïditis valt het immuunsysteem de schildklier aan, wat leidt tot thyreoïditis en uiteindelijk tot hypothyreoïdie. Bij de ziekte van Graves produceert het immuunsysteem antilichamen die zich binden aan de schildklier en de productie van schildklierhormonen stimuleren, wat resulteert in hyperthyreoïdie. Bij de ziekte van Sjögren worden met name de traan- en speekselklieren aangetast, wat leidt tot symptomen zoals droge ogen en een droge mond. Bij coeliakie tot slot reageert het immuunsysteem op gluten, wat leidt tot schade aan de dunne darm en problemen met de opname van voedingsstoffen.¹

Regulier en complementair

Ondanks de beschikbaarheid van anti-inflammatoire en immuunmodulerende medicijnen vormen de soms ernstige bijwerkingen en hoge kosten die gepaard gaan met hun langdurig gebruik, obstakels in het effectief controleren van het ziekteproces. Ook slaan deze medicijnen niet bij iedereen aan: bij 30-40% van de mensen met RA werken ze bijvoorbeeld niet. Tot slot kunnen ze het natuurlijke proces van resoleomics (inflammatie-resolutie) verstoren.³ Natuurlijke producten

bieden in dit opzicht mogelijk een zinvol alternatief. Veel studies zijn gedaan naar plantstoffen die al sinds lange tijd worden gebruikt in de traditionele geneeskunde zoals de traditionele Chinese geneeskunde, ayurvedische geneeskunde en inheemse Afrikaanse geneeskunde. In dit artikel bespreken we preventieve en therapeutische toepassingen van drie goed gedocumenteerde en bestudeerde fytonutriënten, namelijk resveratrol, curcumine en boswellzuur, op overwegend T-cel-gemedieerde ziekten, zoals reumatoïde artritis, multiple sclerose, type 1-diabetes, colitis ulcerosa en psoriasis.¹

Herstel immuunevenwicht

Bij verschillende auto-immuunziekten is sprake van een disbalans tussen pro-inflammatoire en anti-inflammatoire cytokinen en tussen pathogene (Th1/Th17) en beschermende (Th2/Treg) T-cellen. Ook kan er een disbalans zijn in macrofaagsubsets, zoals pro-inflammatoire M1-macrofagen versus anti-inflammatoire M2-macrofagen, in dendritische cellen zoals activerende versus tolerogene dendritische cellen, en in B-cellen, zoals antilichaamproducerende versus regulerende B-cellen die IL10 afscheiden. Herstel van het evenwicht tussen deze cytokinen (bijvoorbeeld de IFN γ /IL4-balans) en immuuncelsubsets (bijvoorbeeld de Th17/Treg-balans) draagt bij aan behandeling van auto-immuunziekten en vormt de grondslag voor de inzet van reguliere medicijnen en plantstoffen.^{1,4,6,8}

Resveratrol

De plantstof resveratrol is een vetoplosbaar polyfenol en zit in kleine hoeveelheden onder meer in rode wijn, rabarber, dadels, chocolade, aardbeien, blauwe bessen, druiven, tomaten, soja en pinda's. Resveratrol is effectief bij het controleren van ontstekingen. De stof verandert de differentiatie van T-cellen en remt de afgifte van pro-inflammatoire cytokinen en andere ontstekingsmediatoren (via effecten op sirtuïne-1, AMPK en NF κ B). Ook Th17 is een prominente T-celsubset die wordt aangepakt door resveratrol en de stof heeft een remmend effect op Th1-

differentiatie waardoor het Th1/Th2-evenwicht verandert. Deze remmende effecten op beide pro-inflammatoire T-celsubsets kantelen het evenwicht ten gunste van anti-inflammatoire (Th2) en immuunregulerende (Treg) activiteit. Resveratrol controleert ook de activatie van macrofagen door lipopolysaccharide (LPS), TLR4-signalering en andere immuunactivatoren. Resveratrol heeft tot slot gunstige effecten op B-cellen, plasmacellen en de productie van auto-antistoffen, hetgeen allemaal een rol speelt bij de pathogenese van immuuncomplex-gemedieerde ziekten zoals SLE.^{1,5,6}

Bij auto-immuniteit

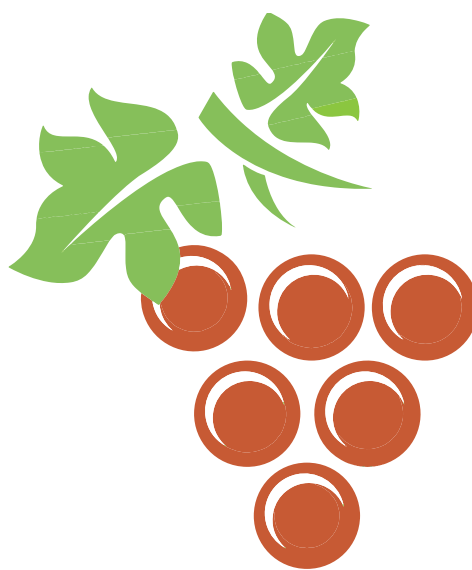
In studies bij RA-patiënten laat resveratrol gunstige effecten zien bij gewrichtsontsteking, pijn en andere complicaties. Deze effecten werden toegeschreven aan de anti-inflammatoire en antioxidatieve effecten in combinatie met de effecten op de ziektegerelateerde immuunresponsen. Resveratrol stimuleert, zoals gezegd, de ontwikkeling van Treg-cellen en lijkt zo bij te dragen aan een verbeterde Th17/Treg-verhouding. Een pilotstudie bij type 1-diabetespatiënten, die twee maanden lang resveratrol kregen toegediend, toonde gunstige antidiabetische en antioxidatieve effecten.¹ Met behulp van het experimentele DSS-geïnduceerde colitismodel is aangetoond dat resveratrol ontsteking vermindert en de infiltratie van immuuncellen in de darmen vermindert.

Ook verminderde het ontstekingsmarkers zoals p53 en remde het activiteiten van COX2 en NF κ B. Daarnaast verhoogde resveratrol de expressie van SIRT1. Andere studies toonden aan dat resveratrol ontsteking verminderde en de veranderingen in immuuncellen en darmmicrobiota omkeerde. In-vivostudies naar psoriasis toonden aan dat resveratrol ontstekingen kan remmen door de productie van immuunmediatoren zoals cytokinen en chemokinen te verminderen. Bovendien kan resveratrol genen beïnvloeden die betrokken zijn bij retinoïnezuurstimulatie. Het gebruik van resveratrolgel zorgde voor een betere opname via de huid, waardoor de werkzaamheid van de stof werd vergroot.¹

Ook al heeft resveratrol veelbelovende immuunmodulerende capaciteiten waardoor de stof bij tal van aandoeningen ter preventie en therapie kan worden ingezet, de klinische toepasbaarheid hangt af van de biologische beschikbaarheid (die van zichzelf beperkt is) en de dosering. Dit is dus een belangrijk punt van aandacht bij het gebruik van suppletie.⁴ Interessant te vermelden is dat restrictie van hoogcalorische westerse voeding, waardoor er onder meer meer SIRT1 wordt geactiveerd, een belangrijke pijler vormt bij de aanpak van chronische en auto-immuunaandoeningen. Resveratrol bootst dus de effecten van calorierestrictie na.⁵

Curcumine

Curcumine, een vetoplosbaar polyfe-



nol dat wordt gewonnen uit *Curcuma longa*, vertoont ontstekingsremmende en immuunmodulerende eigenschappen door diverse mechanismen. Het onderdrukt de activiteit van T-cellen, waaronder de productie van inflammatoire cytokinen zoals IL2. Daarnaast vermindert het de expressie van Toll-like receptoren op T-cellen, wat gunstig kan zijn bij auto-immuunziekten. Curcumine kan ook apoptotische celdood van geactiveerde T-cellen veroorzaken door het induceren van de endoplasmatisch reticulum -stressrespons en veranderingen in mitochondriale functie. Het verandert de immuunrespons van pro-inflammatoire Th1 naar anti-inflammatoire Th2, remt de ontwikkeling van pro-inflammatoire Th17-cellen en verhoogt de activiteit van immuunonderdrukkende Treg-cellen. Bovendien vermindert curcumine de productie van pro-inflammatoire cytokinen en remt het verschillende signaalroutes geassocieerd met ontsteking.^{1,7}

Bij auto-immuniteit

Klinische studies bij patiënten met RA en de ziekte van Bechterew tonen aan dat curcumine gunstige effecten heeft op de symptomen, vanwege de ontstekingsremmende en immuunmodulerende activiteiten. Het verhoogt de frequentie van immuunonderdrukkende Treg-cellen en verandert de cytokineproductie. Verder onderzoek toont aan dat curcumine ook gunstig is bij colitis ulcerosa door ontsteking te verminderen en de immuunrespons te moduleren. Bij psoriasis heeft curcumine een significant effect op het verminderen van de ernst van de symptomen, het remt T-celproliferatie en de productie van inflammatoire cytokinen, en onderdrukt signaalroutes geassocieerd met ontsteking.¹

Bij diabetes

Interessant te vermelden is nog dat in een studie in het kader van diabetespreventie de inzet van curcumine is getoetst bij verschillende diabetische patiënten, waarbij de resultaten een vermindering toonden van het aantal diabetische patiënten na negen maanden interventie van curcumine



in de prediabetische fase. Curcumine vermindert ontstekingsmediatoren en -factoren, zoals TNF α , INF γ , systemische inflammatoire biomarkers, zoals RANTES (een chemokine betrokken bij het reguleren van het immuunsysteem), en andere cytokinen.⁷ Curcumine normaliseert bij diabetes ook inflammatoire cytokinen zoals IL6 en IL1 β . Bovendien richt curcumine zich op inflammatoire mediators bij insulineresistentie. Curcumine helpt zo via diverse mechanismen de insulinegevoeligheid te vergroten.⁷ Ook bij de inzet van curcumine in de vorm van suppletie is de biologische beschikbaarheid en opneembaarheid een punt van aandacht.

Boswellzuur

Boswellzuur, geïsoleerd uit de gomhars van *Boswellia serrata*, vertoont gunstige effecten bij verschillende inflammatoire auto-immuunziekten, waaronder reumatoïde artritis (RA), colitis ulcerosa en diabetes. Boswellzuur bevat belangrijke triterpeen-zuren zoals β -boswellzuur, 3-acetyl- β -boswellzuur, 11-keto- β -boswellzuur (KBA) en acetyl-11-keto- β -boswellzuur (AKBA), waarvan met name KBA en AKBA uitgebreid zijn bestudeerd vanwege hun biologische activiteit. Boswellzuur remt pro-inflammatoire cytokinen zoals TNF α , IL1 β , IL2, IL4, IL6 en INF γ , bevordert fagocytose van macrofagen en remt het klassieke complementstelsel van het immuunsysteem. Het remt 5-lipoxygenase (5LO of 5LOX) en NF κ B-activering, wat resulteert in verminderde productie van leuko-

triënen en in ontstekingsremmende effecten.^{1,9}

Boswellzuur moduleert ook T-celactiviteit, waarbij het de productie van pro-inflammatoire cytokinen (IL2, INF γ) remt en de productie van anti-inflammatoire cytokinen (IL4, IL10) bevordert. Het remt de differentiatie en activiteit van Th17-cellen, waardoor de ontstekingsreactie wordt verminderd. Klinische studies bij RA-patiënten tonen aan dat boswellzuur effectief is bij het verminderen van symptomen zoals gewrichtszwelling en pijn. Het kan ook worden gebruikt bij osteoartritis, waarbij het synergistische effecten heeft in combinatie met glucosamine. Bij MS laat boswellzuur positieve effecten zien op cognitieve functies, waaronder verbeteringen in auditief en visueel geheugen. Experimenteel onderzoek met MS-modellen laat zien dat boswellzuur de ziekteprogressie kan verminderen. In studies bij patiënten met colitis ulcerosa (UC) brengt boswellzuur gunstige effecten, zoals verbeteringen in symptomen en histologische parameters. Topische toepassing bij psoriasis-patiënten leidt tot verbeteringen in huidschildering en roodheid.¹ In een multicentrisch, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 78 patiënten met reumatoïde artritis werd frankincense-olie van *Boswellia serrata* ingezet met gunstige resultaten. In een studie met 28 patiënten met MS werd een gestandaardiseerd boswellextract ingezet gedurende 8-36 maanden. Verschillende markers van MS verbeterden, het aan-

tal contrastversterkende laesies en hersenatrofie namen af, markers voor CD4⁺-T-cellen namen toe en die voor CD8⁺-T-cellen namen af. Een placebo-gecontroleerde studie met een commercieel *Boswellia serrata*-product werd tot slot uitgevoerd bij patiënten met psoriasis met een verbetering in 70% van de gevallen.⁹

Conclusie

Het gebruik van fytonutriënten is over het algemeen veilig en geeft weinig bijwerkingen. In sommige gevallen worden bij de drie plantstoffen gastro-intestinale symptomen (zoals misselijkheid, diarree of buikpijn) en hoofdpijn gemeld, maar deze lijken mild en beheersbaar. Naast de inzet van plantstoffen is bij auto-immuniteit laagcalorische anti-inflammatoire voeding aangewezen met een gezonde omega-3/omega-6-ratio (vette vis, walnoten, lijnzaad), vol verse biologische groenten (groene bladgroenten, kleurrijke groenten vol vezels) en beperkt in antinutriënten (zoals

saponinen, lectinen en gliadine).³ Ook mag een optimale micronutriënten-status niet ontbreken, gezien de rol van tal van vitaminen, mineralen en spoorelementen in een competente regulering van inflammatie en het immuunsysteem.¹⁰ Daarnaast is het cruciaal om dysbiose in het microbioom aan te pakken bij de behandeling van immuungemedieerde ziekten, gezien de essentiële rol van het microbioom in

het immuunsysteem. Tot slot kunnen stress, schadelijke omgevingsfactoren, genetische en epigenetische factoren een rol spelen. Interventies op dit vlak mogen zeker niet over het hoofd worden gezien. Met een alomvattende aanpak kan er zo bij een auto-immuunziekte toch vaak gezondheidswinst worden geboekt, met een vermindering van klachten en een toename van kwaliteit van leven. 

REFERENTIES

1. Moudgil KD, Venkatesha SH. *The Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Activities of Natural Products to Control Autoimmune Inflammation*. Int J Mol Sci. 2022 Dec 21;24(1):95.
2. Boehncke WH, Brembilla NC. Autoreactive T-Lymphocytes in Inflammatory Skin Diseases. Front Immunol. 2019 May 29;10:1198.
3. Bosma-den Boer MM, van Wetten ML, Pruimboom L. *Chronic inflammatory diseases are stimulated by current lifestyle: how diet, stress levels and medication prevent our body from recovering*. Nutr Metab (Lond). 2012 Apr 17;9(1):32.
4. Yan JB, Luo MM, Chen ZY, et al. *The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease*. J Immunol Res. 2020 Dec 15;2020:8813558.
5. Malaguarnera L. Influence of Resveratrol on the Immune Response. Nutrients. 2019 Apr 26;11(5):946.
6. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, et al. *The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols*. Nutrients. 2018 Nov 2;10(11):1618.
7. Hussain Y, Khan H, Alotaibi G, et al. *How Curcumin Targets Inflammatory Mediators in Diabetes. Therapeutic Insights and Possible Solutions*. Molecules. 2022 Jun 24;27(13):4058.
8. Shakoar H, Feehan J, Apostolopoulos V, et al. *Immunomodulatory Effects of Dietary Polyphenols*. Nutrients. 2021 Feb 25;13(3):728.
9. Efferth T, Oesch F. *Anti-inflammatory and anti-cancer activities of frankincense: Targets, treatments and toxicities*. Semin Cancer Biol. 2022 May;80:39-57.
10. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. *A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection*. Nutrients. 2020 Jan 16;12(1):236.