

Nieuwe inzichten in werkingsmechanismen probiotica

Het therapeutische potentieel van probiotische bacteriën is enorm maar wordt nog lang niet volledig benut. Dit komt door de grote diversiteit in bacteriën en de ontbrekende kennis over interacties. Daarom is meer bekendheid over de werking van probiotica nodig.

Zowel dierexperimenteel als klinisch onderzoek bij de mens laat zien dat de darminhoud een constante prikkel voor darmontstekingen geeft. Het gebruik van probiotica bij de 'inflammatory bowel disease' (IBD) is gebaseerd op de observatie dat bij patiënten met colitis ulcerosa (CU) en de ziekte van Crohn (MC) een ongunstige balans bestaat in de microbiota die in het voordeel is van schadelijke bacteriën en leidt tot chronische ontstekingen.^{1,2} De theorie is dat het toevoegen van gezondheidsbevorderende bacteriën (probiotica) de balans kan beïnvloeden en zo het herstellende vermogen van de darmen kan ondersteunen. Onderzoek naar deze werkingsmechanismen is echter nog een relatief onbekend gebied. Voor de verschillende gezondheidseffecten van probiotica is in de literatuur een scala aan mogelijke werkingsmechanismen te vinden die grofweg in een aantal deelgebieden kunnen worden ingedeeld. Hier worden er twee besproken: modificatie van de darmflora en immunomodulatie.

Modificatie darmflora

Het eerste deelgebied is de modificatie van de darmmicrobiota. Probiotische bacteriën kunnen door de productie van zuren zoals melkzuur en azijnzuur de pH in de darm verlagen en zo het leefmilieu voor pathogene bacteriën minder aantrekkelijk maken.³ Een tweede gunstig effect van probiotica is de productie van antibacteriële verbindingen, de zogenaamde bacteriocinen. Daardoor kunnen ze de hechting en translocatie van pathogene bacteriën voorkomen. Voor lactobacilli zijn verschillende bacterio-

cinen beschreven.⁴ De activiteit van deze verbindingen is zeer verschillend; soms werken ze alleen tegen andere lactobacilli, maar soms ook tegen een veel bredere groep van zowel Gram-positieve als Gram-negatieve bacteriën en zelfs gisten en schimmels.

Barrièrefunctie

Een ander effect van probiotische bacteriën is de ondersteuning van de barrièrefunctie van de darm. Hoe dit werkt is nog steeds onderwerp van onderzoek, maar gedacht wordt aan veranderingen in de slijm laag in de darm,⁵

veranderingen in de chloride-uitstoot⁶ of verandering in de expressie van zogenaamde 'tight junction'-eiwitten door de cellen van het darmepitheel. Voor deze laatste hypothese is experimenteel bewijs gevonden in onder-

zoek waarbij pathogene bacteriën met en zonder een probiotisch mengsel (VSL#3) op darmepitheelcellen werden losgelaten. Zonder probiotica verdeelden de eiwitten zich in een ander patroon waardoor de verbindingen tussen de epitheelcellen verzwakten. Met probiotica werd een dergelijke herverdeling niet waargenomen.⁵

Immunomodulatie

Een ander deelgebied dat zeer in de belangstelling staat is de zogenaamde immunomodulatie. Er bestaan duidelijke verschillen in de interactie tussen bacteriën en epitheelcellen van de darm. Dit is onderzocht door te kijken welke signaalmoleculen geproduceerd worden na contact met gunstige en ongunstige bacteriestammen. Het blijkt dat de reactie anders is bij contact met pathogene bacteriën

***Probiotica zijn op
verschillende manieren in
het lichaam actief***

en dat toevoeging van goede bacteriën deze reactie lijkt te kunnen beïnvloeden.⁵ Er is aangetoond dat met probiotica de reactiecascade leidt tot gunstige effecten op bepaalde cellen van het immuunsysteem.⁷

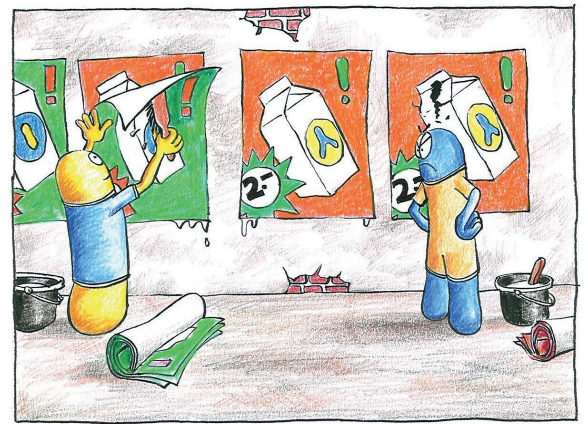
Zo is gevonden dat probiotische bacteriën effect hebben op dendritische cellen, monocysten en macrofagen, B-lymfocyten, T-cellen en NK-cellen. Bepaalde probiotica beïnvloeden de respons van dendritische cellen en dragen daardoor bij aan een verminderde ontstekingsreactie, hetgeen gunstig is voor bijvoorbeeld IBD-patiënten. B-lymfocyten zijn betrokken bij de antigeenrespons op pathogenen die gastro-enteritis veroorzaken. Het is aangetoond dat *L. rhamnosus* bij kinderen met acute gastro-enteritis leidde tot een verhoging van de IgG-, IgA- en IgM-uitscheiding.⁸ Ook is bekend dat de toediening van probiotica bij vaccinatie kan leiden tot een verhoogde productie van antilichamen. De 'natural killer'-cellen (NK-cellen) zijn cellen van het niet-specifieke immuunsysteem die een rol spelen bij celdood van pathogenen. Het is aangetoond dat *L. casei* Shirota de activiteit van NK-cellen kan verhogen bij mensen.⁹ Een verhoogde NK-celactiviteit kan bijdragen tot een betere bescherming tegen ziekteverwekkers en tegen cellen die zich mogelijk tot een tumor ontwikkelen. Tot slot blijkt uit recent onderzoek dat antiontstekingsreacties als gevolg van de toediening van probiotica niet alleen lokaal, maar mogelijk ook systemisch zijn. Dit werd bijvoorbeeld gezien bij de parenterale toediening van geïncubeerde en gefractioneerde bacteriën. Ook subcutane toediening laat een niet-specifiek anti-inflammatoir effect zien. Zo werd *L. salivarius* subcutaan toegediend aan muizen die geen interleukine-10 produceerden en dus veel ontstekingsreacties hadden. Door de subcutane toediening verminderden deze reacties. Bij dit experiment bleef de darmflora van de muizen onveranderd, wat erop wijst dat de effecten door een ander mechanisme worden veroorzaakt.¹⁰

Conclusie

Een nog steeds groeiend aantal onderzoeken laat zien dat de werkingsmechanismen van probiotica steeds beter onderzocht en begrepen worden. Toch zijn nog niet alle zaken volledig duidelijk. Wel wordt steeds duidelijker dat de effecten van probiotica breed, divers en stamafhankelijk zijn. Wanneer alle effecten in kaart worden gebracht, wordt het mogelijk om specifieke probiotische bacteriën ook zeer specifiek in te zetten.

Deze ontwikkelingen zouden zelfs op termijn kunnen leiden tot een herverdeling van het koelschap in de supermarkt, met een afdeling probiotica voor een goede darmwerking, probiotica die het immuunsysteem ondersteunen en probiotica die gunstig zijn voor de bloeddruk.

Elke
bacteriesoort
heeft specifieke
eigenschappen
en
mogelijkheden.



De resultaten tot nu toe tonen in ieder geval aan dat dit geen science fiction is, maar voordat het zo ver is, moet er nog veel onderzoek worden gedaan.

Hans van Schijndel

Literatuur

1. Swidsinski, A., e.a. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44-54.
2. Manichanh, C., e.a. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006; 55: 205-211.
3. Asahara, T., e.a. Probiotic bifidobacteria protect mice from lethal infection with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. *Infect Immun.* (2004; 72: 2240-2247.
4. Klaenhammer, T.R. Bacteriocins of lactic acid bacteria. *Biochimie* 1988; 70: 337-349.
5. Otte, J.M., Podolsky, D.K. Functional modulation of enterocytes by Gram-positive and Gram-negative microorganisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G613-G626.
6. Resta-Lenert, S. and Barrett, K.E., Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC), *Gut* (2003); 52: 988-997
7. Rakoff-Nahoum, S., e.a. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118: 229-241.
8. Kaila, M., e.a. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992; 32: 141-144.
9. Takeda, e.a. Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 109-115.
10. Sheil, B., e.a. Is the mucosal route of administration essential for probiotic function? Subcutaneous administration is associated with attenuation of murine colitis and arthritis. *Gut* 2004; 53: 694-700.

Aan dit artikel is een e-learningmodule gekoppeld. De module is door de St. ADAP voor diëtisten geaccrediteerd voor 2 studiepunten. Kijk op de website www.online-e-learning.nl en log in met de activeringscode 9v547.