

# ‘Je moeder leert je wie

Algemeen

[Carolien Makkink]

Via de voeding van ouderdieren kan de werking van het immuunsysteem van de nakomelingen worden beïnvloed. Het is een uitdaging om interventies te vinden die het immuunsysteem van landbouwhuisdieren optimaliseren, zo luidde de conclusie tijdens de Feed4Foodure-themamiddag.

Transgenerationale epigenese houdt in dat de genexpressie of het (cellulair) fenotype van de ene generatie op de andere verandert onder invloed van andere mechanismen dan veranderingen in DNA. Een ingewikkeld begrip, dat tijdens een Feed4Foodure-themamiddag werd toegelicht. Kinderen van moeders die de Hongerwinter hebben meegemaakt, hebben een verhoogd risico op metabole aandoeningen, zoals diabetes type II. Henk Parmentier, immunoloog bij de leerstoelgroep Adaptatiefysiologie van Wageningen University, legt uit dat er in dit geval sprake is van een ‘mismatch’ tussen de omgeving van de moeder (voedseltekort) en de omgeving van het kind (voedselovervloed). “Wat de moeder heeft meegemaakt, bepaalt mede de immunologische programmering van het kind.”

## Onderzoek vleeskuikenouderdieren

Een vergelijkbare situatie is te zien bij vleeskuikenouderdieren die beperkt worden gevoerd en hun nakomelingen die veel moeten eten en snel moeten groeien. Parmentier heeft onderzocht of specifieke en innate immuniteit bij pluimvee wordt overgedragen van de ene generatie op de andere. Aangenomen wordt dat specifieke immuniteit een geheugen heeft. Dat verklaart waarom een tweede immunisatie/challenge met een specifiek antigeen een sterkere en snellere reactie geeft dan de eerste. Bij een innate immunerespons is er niet of nauwelijks verschil in reactie tussen de eerste en tweede blootstelling.

Op 35 weken leeftijd bracht Parmentier moederdieren in contact met HuSA (humaan serumalbumine, wekt een spe-

cifieke immunerespons op), LPS (component van bacteriecelwanden, wekt een innate respons op), of beide. Een controlegroep werd niet gechallenged.

Immunologisch onderzoek van de nakomelingen liet – zoals verwacht – zien dat de HuSA-challenge (al of niet gecombineerd met een LPS-challenge) van de moeders leidde tot een verhoogde specifieke HuSA-respons van de nakomelingen. Opmerkelijk was dat de nakomelingen van LPS-gechallengede moederdieren ook een versterkte respons op HuSA lieten zien. De nakomelingen hadden verhoogde antilichaamtiteren tegen niet-gerelateerde antigenen.

## Innate immunerespons

Het lijkt erop dat een innate primer kan leiden tot een verhoogde specifieke immuniteit. Dit is bij mensen ook al vastgesteld. Ook innate immuniteit lijkt een soort geheugen te hebben.

“Je moeder leert je wie je vijanden zijn”, legt Parmentier uit. Contact van ouderdieren met zowel innate als specifieke antigenen leidt tot een stimulatie van specifieke (en indirect ook innate) immuneresponsen van de nakomelingen. In de veehouderij biedt dit mogelijkheden om de weerstand van dieren te verhogen door het blootstellen van ouderdieren aan innate antigenen. Via de voeding van ouderdieren kan de werking van het immuunsysteem van de nakomelingen worden beïnvloed.

## Gebalanceerd functioneren

Parmentier benadrukt overigens dat het immuunsysteem gebalanceerd moet functioneren. “Het systeem moet adequaat reageren op bedreigingen, maar niet in

een permanente staat van chronische ontsteking terechtkomen. Ook kunnen we de vraag stellen of we de mismatch tussen de omgeving – voerniveau en -samenstelling, vaccinatieprocedures – van ouderdieren en nakomelingen kunnen verkleinen om problemen te voorkomen.” Voor de veehouderij is ook relevant dat er een verband is tussen immunoreactiviteit en gedrag: dieren met een hoge immunoreactiviteit vertonen vaker depressie en agressie (verenpikken).

## Vervolgonderzoek voer

In vervolgonderzoek worden ouderdieren gechallenged met innate en specifieke antigenen, waarna bij de nakomelingen wordt bestudeerd of voersamenstelling (beta-glucanen) invloed heeft op de immunerespons na een innate of specifieke challenge. “Het maternale immuunsysteem is betrokken bij de mate van immuuntolerantie of immunoreactiviteit van het nageslacht”, concludeert Parmentier.

## Nutritionele interventies

Marinus van Krimpen, onderzoeker bij WUR-LR, heeft in de literatuur gezocht naar nutritionele interventies waarmee het immuunsysteem kan worden gemoduleerd. Visolie in het voer van leghennen verhoogt het gehalte aan omega 3-vetzuren in de eidooier. Fructo-oligosacchariden in de voeding verhogen de expressie van IL-27 in moedermelk. Een verhoogd seleniumgehalte in rattenvoer leidt tot een hoger Se-gehalte in de melk. Bij varkens is gevonden dat *Saccharomyces cerevisiae* in het voer van de zeug zorgt voor een hoger IgA-gehalte en minder Etecspecifieke antilichamen in het bloed van de biggen tot twee weken na spenen. Bij vleeskuikens is gevonden dat verschillende metabolische, darmontwikkelings- en afweerprocessen worden gestimuleerd als het voer van de ouderdieren visolie bevat. Als zwangere vrouwen extra zink opnemen, dan produceren hun kinderen meer cytokinen (IL-6). Het seleniumgehalte van rattenvoer beïnvloedt de genexpressie

# je vijanden zijn'

van immuuncellen bij de nakomelingen. Ook de respons op een challenge wordt beïnvloed door de voeding van de moerdieren, zo blijkt uit de literatuurstudie. Jonge muizen reageren minder sterk op blootstelling aan ovalbumine als hun moeders visolie in het voer hadden gekregen. Bij biggen is de celgebonden immuunrespons na een challenge met *Salmonella typhimurium* minder sterk als aan het zeugenvoer *Bacillus cereus* was toegevoegd. De biggen van deze zeugen scheidde ook minder salmonella uit in de mest. Vergelijkbare resultaten worden gerapporteerd bij zeugen die *Saccharomyces cerevisiae* in het voer kregen: hun biggen hadden minder last van een *Etec*-challenge (minder diarree, minder fecale *E. coli*-uitscheiding).

## Gevarieerd voedingspatroon

De samenstelling van de darmmicrobiota en de integriteit, morfologie en barrièrefunctie van het darmepitheel worden mede beïnvloed door de voersamenstelling. Op dit terrein is echter niet of nauwelijks onderzoek bekend over transgeneratiele overdracht. Wel lijkt zeewierextract in zeugenvoer een positief effect te hebben op de morfologie van de darmwand van de biggen. Parmentier vult aan dat voer (vooral biologisch voer) rijk is aan (innate) antigenen; er zal dus altijd sprake zijn van effecten op de immuunrespons van de nakomelingen. Om mogelijkheden voor nutritionele interventies te onderzoeken, moet meer kennis worden verzameld over het achterliggende mechanisme van transgeneratiele epigenese. Een gevarieerd voedingspatroon zal leiden tot een breed spectrum aan immuunrespons en een goed ontwikkelde immuuncompetentie. "Dit geldt niet alleen binnen individuen, maar ook over generaties heen", stelt Parmentier.

## Neonatale interventies

Ook bij het jonge dier geldt dat interventies (voeding, challenges) invloed hebben op de ontwikkeling van de weefsels en



organen van de gastheer, op de microbiota in de darm en op de immuuncompetentie. Dirkjan Schokker, WUR-onderzoeker, legt uit dat antibiotica in het drinkwater van eendagskuikens invloed heeft op de samenstelling van de microbiota en op de genexpressie in de dunne darm in de dagen daarna. Op dag 5 zijn de genen die betrokken zijn bij metabole en immunologische processen downgereguleerd, terwijl genen die betrokken zijn bij ontwikkeling en structuur van het darmepitheel up-gereguleerd zijn na antibioticatoediening op dag 1. Volgens Parmentier lijkt het erop dat de antibioticatoediening ertoe leidt dat de darm zich meer richt op zijn 'core-business' en minder immunologisch actief is. Op dag 14 zijn de door Schokker gevonden effecten weer grotendeels verdwenen. Uit de literatuur is bekend dat neonatale voedingsinterventies (beta-glucanen, prebiotica, bloedplasma, vitaminen, mineralen en spoorelementen) invloed hebben op de morfologische, functionele en immunologische ontwikkeling van het

maagdarmkanaal. Binnen het onderdeel Voeding, Darmgezondheid en Immuniteit (VDI) van Feed4Foodure wordt verder onderzocht hoe nutritionele interventies en/of antigeen-challenges (bij moerdieren en in het neonatale stadium) invloed uitoefenen op het maagdarmkanaal, de microbiota en het immuunsysteem.

## Balans

Bij immuuncompetentie draait alles om evenwicht: samenwerking en interacties tussen gastheer (darmepitheelfunctionaliteit, immuunsysteem), microbiota in de darm en omgeving (voersamenstelling) en een goede balans tussen tolerantie en immuunrespons. Een goed immuunsysteem reageert adequaat op indringers om schade aan het organisme te vermijden. Een inflammatoire respons is in veel gevallen functioneel, maar moet niet ontaarden in een chronische ontsteking. Het is een uitdaging om (nutritionele) interventies te vinden die het immuunsysteem van landbouwhuisdieren optimaliseren. ■

Via de voeding van ouderdieren kan de werking van het immuunsysteem van de nakomelingen worden beïnvloed.