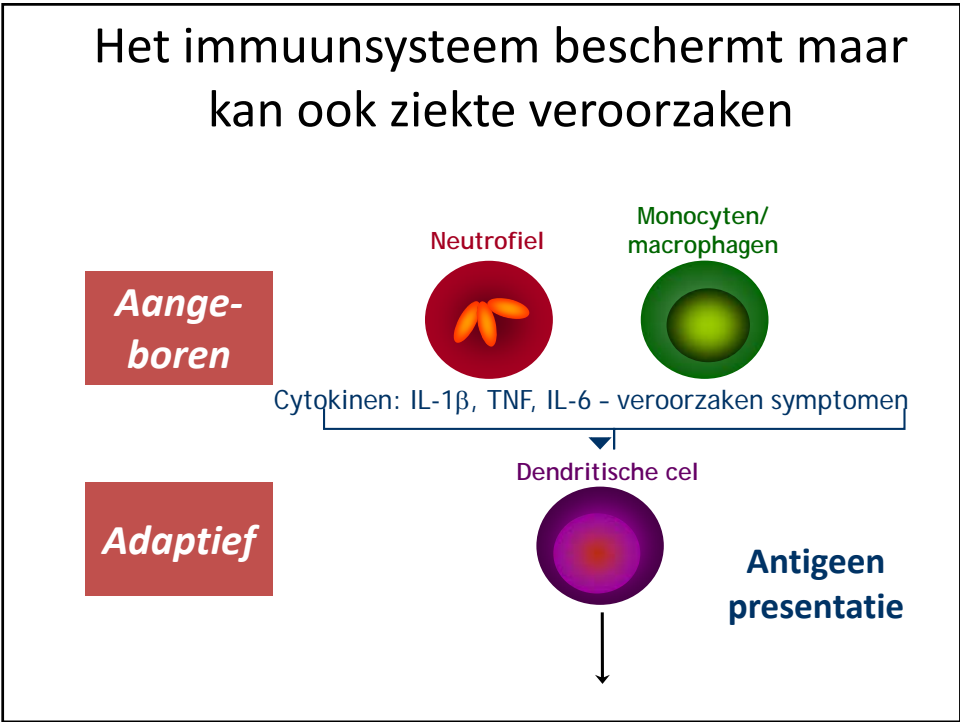
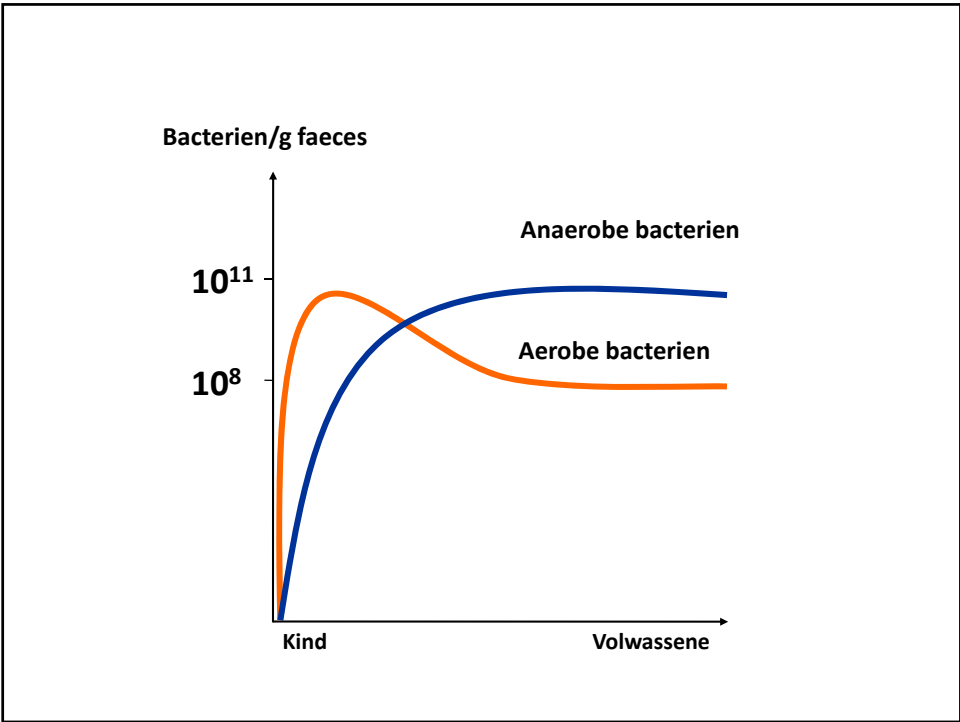


BORSTVOEDING EN IMMUNISERENDE FUNCTIES

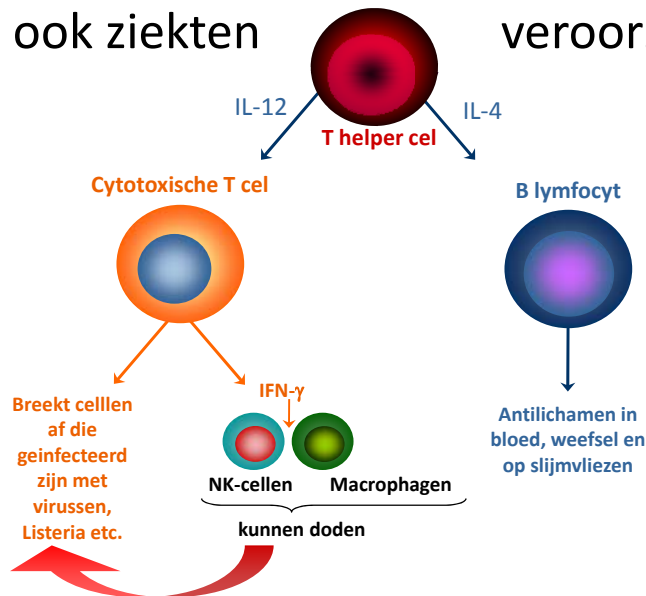
1. De steriele nakomelingen komen in contact met microben
2. Hun immuunsysteem is gedeeltelijk inefficiënt en onstabiel
3. De transplacentale IgG antilichamen van de moeder zijn ontstekingsbevorderend
4. De vele verdedigende factoren in moedermelk zijn ontstekingsremmend of niet ontstekingsvormend

DE STERIELE NAKOMELINGEN KOMEN IN CONTACT MET MICROBEN

- Door geboren te worden naast de anus van de moeder wordt de pasgeborene blootgesteld aan de microflora van de moeder tenzij on gepaste hygiëne het normale proces verstoort
- Zeker voor het borstgevoedde kind is deze microflora de minst gevaarlijke
- De naaste familie (liever niet de verloskamers en het personeel) zorgen voor verder contact met micro-organismen



Het immuunsysteem beschermt maar kan ook ziekten veroorzaken



Voorbeelden van verdedigingsmechanismen die niet volledig ontwikkeld zijn in vroege kindertijd

- 1 Aangeboren immuniteit:** pH waarde maag niet zo laag als later; minder efficiënte peristaltiek en hoesten. Het complement systeem is onvoldoende in de eerste 3 maanden
- 2 Specifieke immuunsysteem,** gebaseerd op leukocyten met groep-specifieke receptoren voor microben (Toll-Like Receptor-2 =TLR-2 voor Gram-pos etc):
Neutrofiele granulocyten in mindere mate geproduceerd in het beenmerg, slechtere respons op activerende signalen; monocytes reageren minder goed op signalen, produceren minder activerende signalen, doden Candida minder efficiënt

DE STERIELE NAKOMELINGEN KOMEN IN CONTACT MET MICROBEN

- De pasgeboren muis is in het geboortekanaal al blootgesteld aan microben
- Dit resulteert in downregulatie van Toll-like receptoren 4 (TLR-4) op intestinale epitheelcellen, die waarschijnlijk op die wijze ontstekingen door Gram-negatieve bacteriën aan de darm voorkomen
- Maar submucosale intestinale macrofagen houden het vermogen om te reageren via hun TLR-4 ontstekingsbevorderende afweer

Lotz et al J Exp Med 2006

Voorbeelden van verdedigingsmechanismen die niet volledig ontwikkeld kunnen zijn in vroege kindertijd

3 *Adaptief-specifieke immuniteit:* Antigeenpresentatie is minder efficiënt, cytokine productie is laag. Belangrijk.

Cellulaire afweer verminderd: T lymphocyten produceren minder cytokinen etc

Humorale afweer: Baby's IgM- and IgG-productie groeit gedurende het eerste jaar.

Maternale transplacentale IgG beschermt maar is ontstekingsbevorderend, verdwijnt in het 1e jaar

Baby's Secretory IgA (SIgA) productie begint na een aantal weken

Niet ontstekings- en ontstekingsvormende afweer host

- **Antilichamen** en **lymphocyten** in bloed en weefsels.

Ze verdedigen door het activeren van leukocyten en het veroorzaken van **ontsteking** via de signalen van het immuunsysteem: de **cytokinen**. Ze veroorzaken de symptomen van infectie, eisen veel energie en veroorzaken **weefsel beschadiging**.

- **De secretorische IgA antilichamen** zijn op alle slijmvliezen aanwezig en beletten microben weefsels binnen te dringen = ca 80% van alle antilichamen.

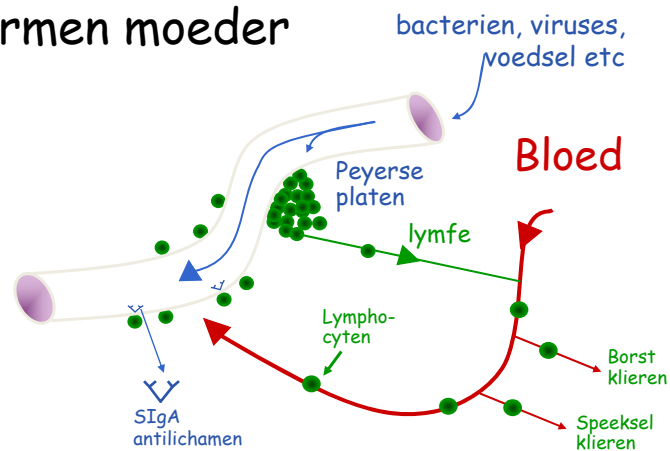
Daardoor:

- Geen symptomen,
- Geen energieverlies en
- Geen weefselbeschadiging

De SIgA antilichamen vormen een belangrijke verdedigingsfactor verkregen door borstvoeding

Verdedigingsfactoren van moedermelk: secretorische IgA antilichamen

Darmen moeder



KUNNEN SECRETORISCHE IgA ANTILICHAMEN HET IMMUUNSYSTEEM ACTIVEREN?

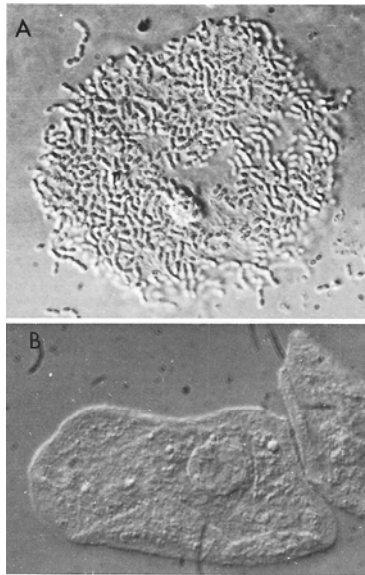
- SIgA antilichamen binden zich aan de M cellen op de Peyerse platen in de darm
- Daarna worden zij door het epitheel van de darm vervoerd en
- worden opgenomen door antigeen-presenterende cellen (dendritische cellen), die mucusale immunoreacties stimuleren

Aldus: kan melk-SIgA de reactie van het mucosaal immuunsysteem van het kind verbeteren?

Favre L et al J Immunol. 175:2793, 2005

Lactoferrine beschermt zonder ontstekingsreactie

- **Lactoferrine** (LF) is een belangrijke melkeiwit: 1 - 3 g/l
- LF en haar proteolytische fragmenten kunnen **bacterien** **virussen** **schimmels** doden
- LF is **anti-infectieus** and **ontstekingsremmend**
LF blokkert de transcriptie factor NF kappa B in leucocyten, waardoor productie van pro-inflammatoire cytokinen (IL-1 β , TNF- α , IL-6) wordt voorkomen
 - LF voorkomt ontstekingen bij experimentele colitis in muizen, doordat IL-1 β , TNF- α in bloed en CD4+ lymphocyten in het slijmvlies verminderd worden
 - LF beschermt tegen experimentale urineweg infecties bij muizen



Voorbeelden van melkstructuren die het hechten van bepaalde microben en microbiële toxinen aan het slijmvlies remmen

Melk oligosacchariden: diarree veroorzakende *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacteriaceae* stammen, *V. cholerae*, *Salmonella*, *Strept. pneumoniae*, *H. influenzae*, HIV-1

Melk glycolipide Gb3: *Shigella dysenteriae*, enterohemorragische *E.coli*

Ganglioside GM1: toxinen van *V. cholerae*, *E.coli*, *C.jejuni*

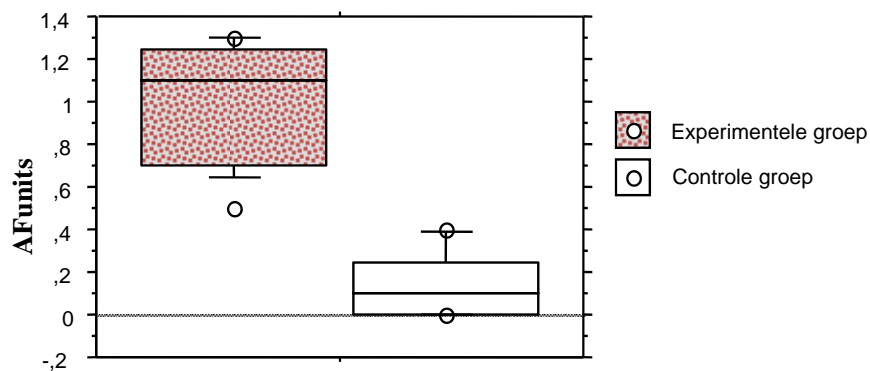
ANTI-SECRETORISCHE FACTOR (AF)

AF samen met de vaccin-geïnduceerde secretorische IgA antilichamen blijkt AF het secretorisch effect van het cholera toxine te voorkomen

AF is een 41 kD proteïne met het anti-secretorisch effect in de 36-51 keten, waarbij het gen aanwezig is op de menselijke chromosomen 1, 19 and 23.

AF wordt opgewekt door enterotoxinen en “gemout” graan.

AF in melk van moeders in de experimentele en de controle groep



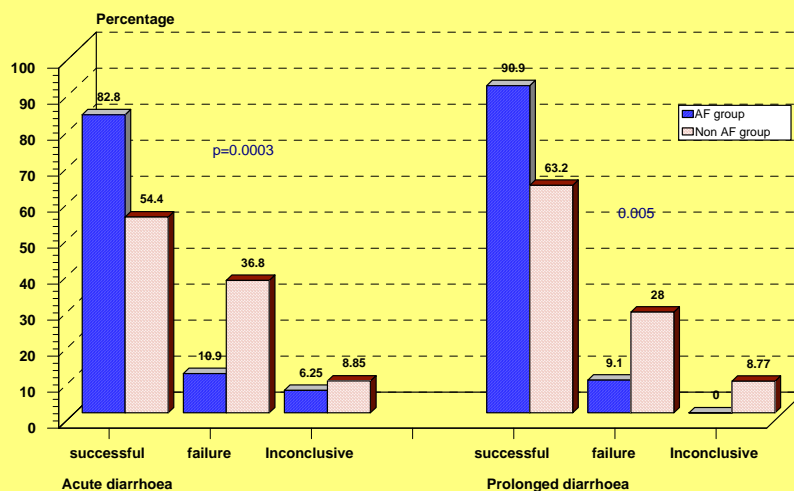
AF en ACUTE DIARREE in LAHORE

Twee groepen kinderen die aan de criteria van acute diarree voldeden (7 dagen lang, 3 x of meer dunne, waterige ontlasting hebben in 24 uur), kregen de eerste drie dagen:

- A: 2 gram x 5 ASF (gebaseerd op eigeel), or
- B: eigeel (placebo).

De patienten werden geobserveerd door opgeleid personeel en factoren van belang werden elke 5 uur, 3 dagen lang gemeten. Het resultaat werd na drie dagen geregistreerd

Proportion of children with acute and prolonged diarrhoea showing success or failure after 3 days of treatment with AF and Non AF



α -lactalbumine - "HAMLET"

(Human Alfa-lactalbumin Made LEthal to Tumor cells)

- Moedermelk is rijk aan α -lactalbumine
- α -lactalbumine → laag pH in maag van het kind → restructureert het molecuul en zorgt ervoor dat het bind aan oliezuur
- α -lactalbumine is "HAMLET" geworden en doodt kankercellen
- (>40 menselijke cellijnen getest) – het beschermt ook bij *in vivo* experimenten
- Zou HAMLET premaligne cellen kunnen doden in de darm?
- Kan HAMLET verklaren dat borstvoeding zou kunnen beschermen tegen kinderleukemie en borstkanker?

Svanborg et al 1995, 2003

Anti-ontstekingsfactoren in melk - voorbeelden

Beschermende antilichamen die geen ontsteking veroorzaken

- SIgA

Immunomodulatorische cytokinen

- IL-10
- TGF- β

Blokkeren cytokine receptoren

- IL-1 β Ra
- TNF- α RI, RII

Blokkeren cytokine productie via NF κ B • Lactoferrine

Hormonen, groeifactoren in moedermelk

- Epidermale groeifactor (EGF)
- Fibroblast groeifactor (FGF)
- Insulinegelijkende groeifactor-1 (IGF-1)
- Vasculaire endotheelcel groeifactor (VEGF)
- Groeihormoon releasing factor (GH-releasing factor)
- Hepatocyte groeifactor (HGF)
- Erythropoëetine
- Prolactine
- Schildklierhormonen
- Leptine
- Transformerende groeifactor- β (TGF- β)

Borstvoeding en het centrale orgaan van het immuunsysteem: de thymus

- Exclusief borstvoeden **verdubbeld** de grootte van de thymus
- Gedeeltelijk borstvoeden vergroot ook het volume van de thymus waar de sleutelcellen **T(thymus) lymphocyten** van het immuunsysteem rijpen
- Waarschijnlijk is dit te danken aan **cytokine** IL-7 in de melk
- IL-7 vormt speciale darm organen: de **cryptopatches** groeien. Daar ontwikkelen zich speciale T lymphocyten (T γ δ)

EFFECTEN VAN BORSTVOEDING (Bv) ontwikkelde landen

(Evidence based evaluations, US Dept Health 2007)

- **Acute otitis media** verminderd bij baby's-kinderen: 23% (95%CI 9-36%), wb Bv met excl. Kunstgevoedt vergeleken werd. Risico verminderd 50% excl. Bv vergeleken met excl. kunstgevoedt
- **Lage resp. infecties** die hospitalisatie veroorzaken: verminderd 72% (95%CI 26-82%) bij kinderen <1jaar die 4 maanden of meer excl. borstgevoed zijn
- **Gastro-intestinale infecties** verminderd: 64% (95%CI 26-82%), $p= 0.005$, Bv vergeleken met kunstvoeding

EFFECTEN VAN BORSTVOEDING (Bv) ontwikkelde landen

(Evidence based evaluations, US Dept Health)

- **Atopische dermatitis** verminderd: 42% (95%CI 8-59%) bij kinderen met een familiegeschiedenis van atopie en >3 maanden excl. Bv kregen vergeleken met die <3 maanden Bv kregen
- **Astma** verminderd: 27% (95%CI 8-41%) bij hen met een familiegeschiedenis van astma en >3 Bv maanden vergeleken met hen die geen Bv ontvingen

EFFECTEN VAN BORSTVOEDING (Bv) ontwikkelde landen

(Evidence based evaluations, US Dept Health 2007)

- **Obesiteit**, alle leeftijden, verminderd in één studie: 24% (95%CI 14-33%), andere: 7% (95%CI 1-12%) Bv vergeleken met geen Bv, een derde: 4% vermindering/maand Bv
- Risico op **cardiovasculaire ziekten** (bloeddruk, cholesterol) alle leeftijden, wezen op vermindering door Bv, maar te weinig data
- **Acute lymfatische leukemie** verminderd: 19% (95%CI 9-29%), and **acute myeloïde leukemie**: 15% (95%CI 2-27%) bij minimaal 6 maanden Bv

EFFECTEN VAN BORSTVOEDING (Bv) ontwikkelde landen

(Evidence based evaluations, US Dept Health 2007)

- **Diabetes type 1** verminderd: 19% (95%CI 11-26%) in één studie, in andere: 27% (95%CI 18-35%) door 3 maanden of meer Bv (risico op recall bias, confounder effecten)
- **Diabetes type 2** verminderd: 39% (95%CI 15-56%) op latere leeftijd (4/7 studies werden niet bijgesteld op confounders: geboortegewicht, parentale diabetes, gewicht moeder, socio-economische status etc)

LANGE TERMIJN EFFECTEN VAN BORSTVOEDING

(Evidence based analyses, WHO 2007)

- **Bloeddruk**, verlaagde systole : -1.19 mmHg (95%CI -1.70 - -0.69), verlaagde diastole: -0.61 (95%CI -1.12 - -0.10). Enige publicatie bias en confounding restructureringen blijven hetzelfde
- **Serum cholesterol** verlaagd bij volwassenen: -0.18mmol/L (95%CI -0.30 - -0.06). Niet betekenisvol in kinderjaren en adolescentie
- **Overgewicht** en **obesiteit** minder waarschijnlijk: OR: 0.78 (95%CI 0.72 - 0.84), confounders uitgesloten

BORSTVOEDING EN

”ONTSTEKINGSVORMENDE ZIEKTEN”

Borstvoedig zou allergische ziekten kunnen beschermen / verergeren, (niet alle)

Mogelijke invloed op diabetes type 1 en 2, rheumatoïde arthritis, coeliakie, ulceratieve colitis, ziekte van Crohn

Discussabele invloed op obesiteit, hypertensie, dyslipidemie en insuline-resistentie

Mogelijke invloed op acute lymfocytische leukemie, Hodgkin, neuroblastoom

Invloed op borstkanker en reumatische arthritis bij moeders

Evidence based studie: **Moedermelk vermindert pijn beduidend tijdens bloedprikken bij pasgeborenen** (Brfeed Medicine 2: 74, 2007)

Borstvoeding gerelateerd aan:

- Vermindering van veranderingen in de hartslag
- Minder en korter huilen
- Premature Infant Pain Score lager in BV groep vergeleken met placebo of in de armen van de moeder; vergelijkbaar effect met glucose

Aanvullen van MM gerelateerd aan:

- Mindere toename van de hartslag, en bij
- Neonatal Facial Coding Score

Samengevat

Borstvoeding voorziet in

1. voeding

en

2. Verdediging zonder ontstekingen

OPTIMALISEERT GROEI

Zouden de melkklieren ontwikkeld kunnen zijn vanuit het aangeboren immuunsysteem?

- Meeste diersoorten gebruiken aangeboren immuniteit als verdediging
- Melkklieren zijn huidklieren die aangeboren immuniteit bieden met voedingsstoffen productie daaraan toegevoegd (voornamelijk vetdruppels en lactose) (sic!)
- Voorbeelden van bestanddelen die als verdediging handelen worden ook belangrijk als voedingsstof; van Xanthine oxidoreductase en lysozyme wordt gezegd dat ze betrokken zijn geweest in de ontwikkeling van het nutritionele vermogen van melk

Vorbach C and Penninger JM: BioEssays 28: 606, 2006