

# Het behandelen van koemelkallergie... met koemelk

*Kinderen met koemelkallergie groeien daar na 2 jaar meestal overheen. Maar in die eerste levensjaren missen ze melk als belangrijke bron van voedingsstoffen. Onderzoekers van Wageningen University en Erasmus MC onderzochten of de immuunreactie kan worden voorkomen door koemelk te verhitten.*

## AUTEURS

**DR. IR. KASPER HETTINGA**

(Food Quality & Design Group,  
Wageningen University & Research),

**PROF. DR. HARRY WICHERS**

(Food & Biobased Research,  
Wageningen University & Research),

**DR. NICOLETTE DE JONG**

(Internal medicine, Allergology, Erasmus MC)

**K**oemelkallergie komt maar bij ongeveer 2% van de kinderen tussen 0 en 2 jaar voor. Toch is het de meest voorkomende voedselallergie bij jonge kinderen. De meeste kinderen groeien spontaan over hun koemelkallergie heen, omdat ze een tolerantie ontwikkelen voor de eiwitten waarop ze voorheen allergisch reageerden. Melk is in de eerste twee jaar van een kind echter een belangrijke bron van voedingsstoffen. Daarom is koemelk-



allergie een probleem voor deze kinderen. De afgelopen jaren hebben de auteurs van dit artikel onderzoek gedaan naar de relatie tussen het verhitten van koemelkeiwitten en de immunreactie. Deze techniek om koemelkeiwit 'niet-allergeen' te maken, staat nog in de kinderschoenen, maar lijkt veelbelovend voor de behandeling van koemelkallergie. Bij verhitting kunnen de eiwitstructuren die de allergie veroorzaken zodanig veranderen dat het kind er veel minder of zelfs niet meer op reageert.

### Hoe ontstaan allergieën

Een allergische reactie ontstaat als het immuunsysteem reageert op een specifiek eiwit. Dit eiwit noemen we het allergeen. Een eiwit heeft een driedimensionale structuur. Het immuunsysteem reageert niet op het hele eiwit, maar op een deel ervan. Dit deel noemen we het epitooop. Het kan zijn dat er op een eiwit meerdere, verschillende epitopen zitten. Wat gebeurt er nu precies bij een allergische reactie? Bij een eerste confrontatie met lichaamsvreemde eiwitten die het lichaam binnenkomen, kan het immuunsysteem specifieke antilichamen ontwikkelen. Deze antistoffen blijven altijd in het lichaam en kunnen telkens als het lichaamsvreemde eiwit het lichaam binnenkomt dit eiwit herkennen middels de epitopen en zich eraan hechten. De antistoffen op het lichaamsvreemde eiwit fungeren als signaal voor het immuunsysteem. Zogenaamde mestcellen van het immuunsysteem hechten zich vervolgens aan het antilichaam en scheiden histamine uit. Bekende symptomen van allergieën, zoals roodheid, benauwdheid en jeuk, worden veroorzaakt door histamine. De ernst van deze reactie is afhankelijk van de mate waarin het allergeen een immunreactie kan veroorzaken. Kinderen met koemelkallergie verschillen onderling in welke (combinatie van) antistoffen ze aanmaken en dus op welke epitopen ze reageren. Ook de ernst van de allergieën verschilt tussen kinderen.

### Koemelkallergie

Melk bevat twee belangrijke groepen eiwitten. De eerste groep bestaat uit caseïnes (die de basis van kaas vormen). De tweede groep zijn de wei-eiwitten. Grof gezegd zijn er van caseïnes vier soorten en

van wei-eiwitten twee veelvoorkomende soorten. Hierdoor is koemelkallergie een vrij complexe allergie die tussen kinderen sterk kan verschillen. De meeste kinderen met koemelkallergie vertonen trouwens een reactie op wei-eiwitten.

daarmee ook de structuur van de epitopen op de melkeiwitten. Als de epitopen veranderen, kunnen de antilichamen ze soms niet meer herkennen. Kindervoeding wordt relatief sterk verhit om geen enkel veiligheidsrisico te nemen. Dit verhitten

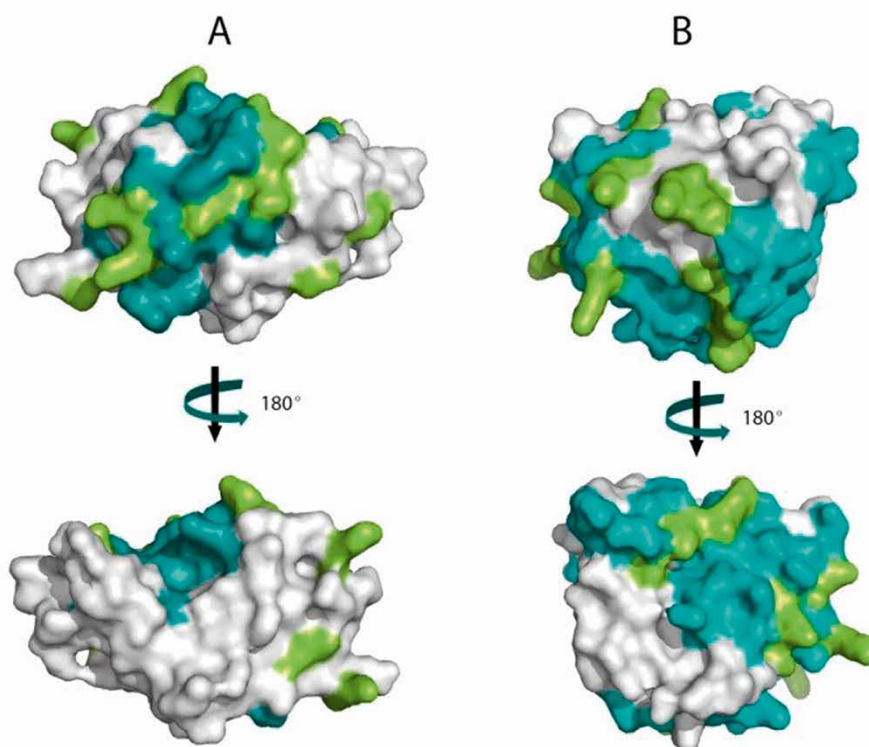
## Koemelkallergie is een vrij complexe allergie die tussen kinderen sterk kan verschillen

### Melkverwerking

Tijdens de industriële verwerking van koemelk wordt deze altijd verhit om eventuele ziekteverwekkende bacteriën te inactiveren. Verhitting van (koemelk)eiwitten verandert de driedimensionale structuur ervan en

heeft verschillende effecten op de structuren van de eiwitten. Bij wei-eiwitten verandert de driedimensionale structuur. Daarnaast kan er een reeks aan chemische reacties optreden tussen het eiwit en de in de melk aanwezige suikers (lactose). Dit >

Figuur 1: Locatie van de epitopen (cyaan) en lysine (groen) in  $\alpha$ -lactalbumine (A) en  $\beta$ -lactoglobuline (B). Structuren verkregen uit de ProteinDataBank (PDB), weergegeven met PyMOL v0.99 software.



wordt de Maillard-reactie genoemd. Bij de Maillard-reactie in melk reageert vooral het in de epitopen aanwezige aminozuur lysine met lactose. Een typisch effect van Maillard-reacties is bruinkleuring van het product. Deze bruinkleuring door de Maillard-reactie is ook waar te nemen bij het bakken van brood en patat. Bij langdurende Maillard-reacties kunnen ook zogenaamde advanced glycation end-products (AGEs) worden gevormd. Deze kunnen op hun beurt ook weer effecten hebben op het immuunsysteem.

### Verandering epitopen

Als melk wordt verhit, kunnen door de combinatie van veranderingen van de eiwitstructuur en de Maillard-reactie de epitopen op de melkeiwitten veranderen. Hierdoor wordt soms het epitooop niet meer herkend, met als gevolg een minder sterke of zelfs geen allergische reactie. Ook kan de Maillard-reactie tussen lactose en het aminozuur lysine de epitopen veranderen, vooral omdat er veel lysine in de epitopen van wei-eiwit zit (zie figuur 1). Verhitting betekent trouwens niet automatisch dat de allergeniciteit van het eiwit verdwijnt. De eiwitstructuur van het verhitte eiwit is veranderd. Het kan ook zijn dat er juist een allergie wordt ontwikkeld tegen het veranderde eiwit.

### Gebakken melk

Behalve het reguliere verhitten van koemelk zoals hierboven is beschreven kan koemelk ook verwerkt worden in producten die gebakken worden (bv. muffin, pizza). In dit soort producten worden de melkeiwitten verhit in een drogere omgeving, vaak ook bij een hogere temperatuur. In onderzoek hiernaar wordt wel gesproken over 'gebakken melk'. Uit verschillende onderzoeken naar deze gebakken producten blijkt dat er vaak (bij circa 75%) geen allergische reactie optreedt bij kinderen met koemelkallergie als ze deze producten eten. Behalve dat de kinderen minder sterk reageren op dergelijke producten, blijkt dat ze ook sneller tolerantie ontwikkelen tegen reguliere zuivelproducten dan kinderen die koemelkeiwit compleet mijden. Deze kinderen groeien sneller over hun koemelkallergie heen. Echter, deze onderzoeken naar gebakken producten

richten zich maar heel beperkt op de vraag naar het mechanisme achter de tolerantieontwikkeling tegen koemelkallergie.

### Tolerantie door sterk verhit melkeiwit

Het onderzoek van de auteurs van dit artikel is uitgevoerd met beta-lactoglobuline, omdat dit melkeiwit relatief vaak allergische reacties oplevert en heel gevoelig is voor verhitting. In het eerste deel van het

het Erasmus Medisch Centrum voort op dit onderzoek. In een vervolgproject worden de eigenschappen van melkeiwit nog meer in detail onderzocht. Ook start er een klinische studie waarbij getest wordt of kinderen met koemelkallergie na het krijgen van een verhit koemelkproduct eerder tolerant zouden kunnen worden voor koemelkeiwit. Daarnaast wordt in het project fundamenteel onderzoek gedaan naar het ontstaan van immunologische reacties door het

## Droge verhitting heeft een anti-inflammatoir effect op de cellen in het immuunsysteem

project is een modelsysteem ontwikkeld waarin het wei-eiwit beta-lactoglobuline en lactose onder gecontroleerde omstandigheden worden verhit. Vervolgens is gekeken naar de chemische veranderingen aan het eiwit die hebben plaatsgevonden en naar de vorming van de eerder genoemde Maillard-reactieproducten (AGEs). Uit deze structuurstudies bleek dat de hoeveelheid vocht die aanwezig is tijdens de reactie (wateractiviteit) en de pH een grote invloed hebben op de verandering van de eiwitstructuren. In het tweede deel van het project is gekeken naar het effect van de verhitte eiwitten op de reacties van cellen in het immuunsysteem, zoals macrofagen en dendritische cellen. Deze cellen reageren anders op het verhitte wei-eiwit dat sterk verhit is geweest. Hieruit blijkt dat de Maillard-reactie een anti-inflammatoir effect heeft op cellen in het immuunsysteem. Uit deze studies kan daarom geconcludeerd worden dat droge verhitting middels Maillard-reacties grote veranderingen geeft aan de eiwitstructuren en dat dit een anti-inflammatoir effect heeft op de cellen in het immuunsysteem.

### Toekomstig onderzoek

Alhoewel met bovenstaand onderzoek veel kennis is opgebouwd, valt er nog veel te onderzoeken voordat er toepassingen in zicht komen. Daarom bouwen sinds 2016 drie Wageningse onderzoeksgroepen en

drinken van koemelk. De uitkomsten van deze vervolgonderzoeken kunnen in de toekomst van groot belang zijn voor allergie-patiëntjes en hun ouders, omdat op basis van deze kennis de kinderen waarschijnlijk eerder tolerant voor koemelk kunnen worden. Bovendien leveren deze studies kennis op over de ontwikkeling van andere allergieën in kinderen. <