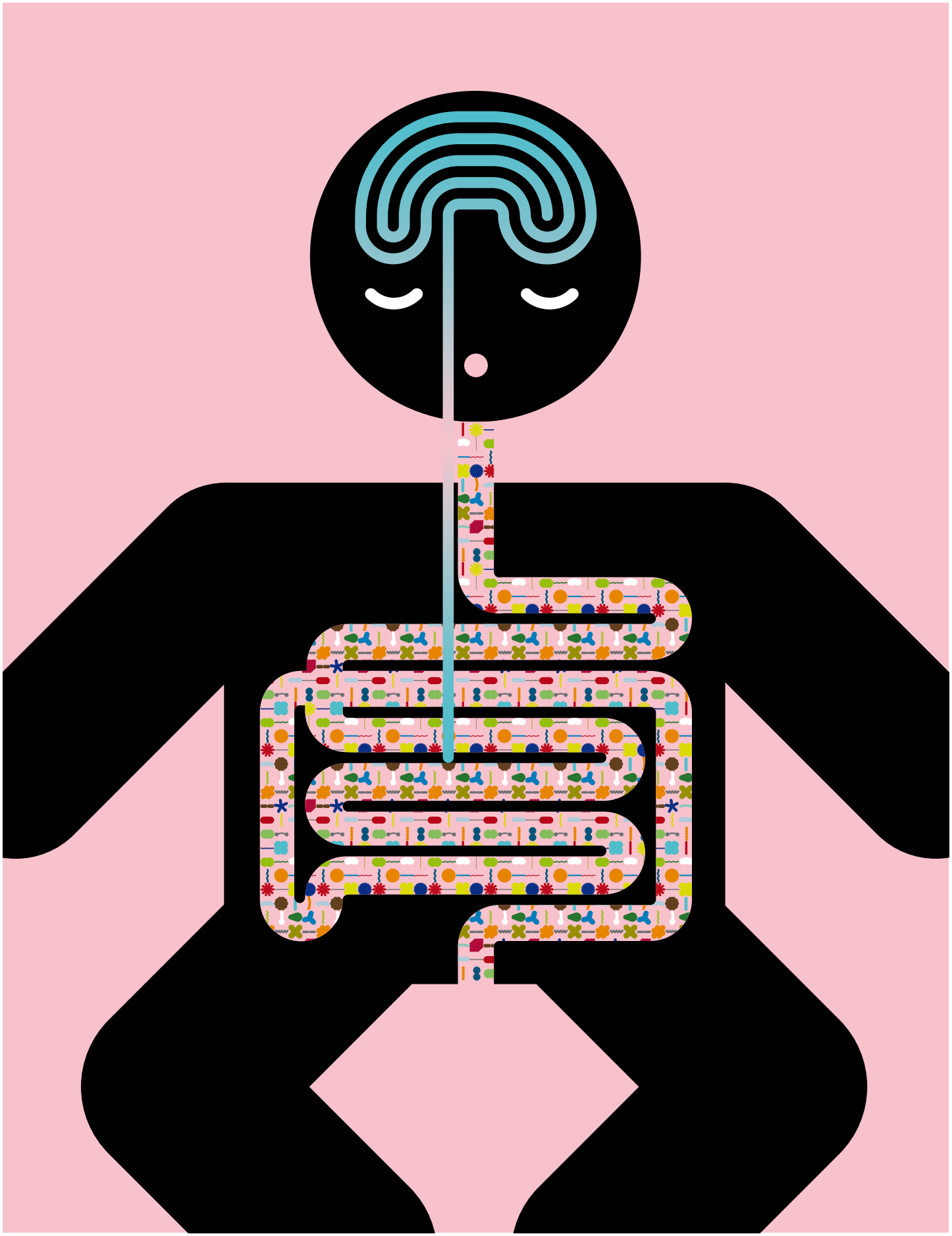


Darmbacteriën vormen de mens

Ze zijn talrijker dan de cellen in het menselijk lichaam: de bacteriën in onze darm. Ze bepalen mede hoe slank, weerbaar en gezond we zijn – en zelfs hoe we ons gedragen. De geneeskunde kan daar voordeel uit putten, stelt hoogleraar Willem de Vos. 'Een microbiologische benadering werkt soms beter dan medicijnen.' **TEKST** NIENKE BEINTEMA **ILLUSTRATIES** JENNY VAN DRIEL

Het is fysiologisch gezien een van de meest abrupte gebeurtenissen in je leven: de geboorte. Van een volledig steriele, beschermde omgeving kom je plotseling terecht in een koude wereld barstensvol bacteriën. De overgang naar de longademhaling is al een shock, maar er is een andere verandering die minstens zo ingrijpend is.

Binnen een paar minuten dringen de eerste bacteriën het lichaam binnen. Bepaalde soorten nestelen zich in de darmen en daarmee begint een proces dat maanden en misschien wel jaren gaat duren: de ontwikkeling van jouw eigen unieke darmflora – tegenwoordig in het vakgebied darmmicrobiota genoemd. Het is een waar ecosysteem daarbinnen, met soorten die elkaar bestrijden, beconcurreren of juist helpen en die samen een keur aan chemische stoffen produceren.

'De invloed daarvan op de gastheer is veel groter dan iemand ooit heeft kunnen vermoeden', zegt Jan Knol, directeur Gut Biology and Microbiology bij Danone Research. Per 1 april 2012 is hij bij de leerstoelgroep Microbiologie van Wageningen University, onderdeel van Wageningen UR, benoemd tot buitengewoon hoogleraar Microbiologie van het maagdarmstelsel van zuigelingen en jonge kinderen. Op 30 mei hield hij zijn intreerede. 'De darmmicrobiota helpt ons bij het verteren van voedsel en bij de afweer tegen ziektekiemen', legt Knol uit, 'maar de laatste jaren is duidelijk geworden dat de invloed nog veel verder reikt. De darmbacteriën blijken een rol te spelen bij aandoeningen als allergie en astma, en bij diabetes en overgewicht. Er zijn zelfs aanwijzingen dat ze ons gedrag beïnvloeden.'

De complexiteit van het ecosysteem in onze darmen gaat iedere voorstelling te boven. Ieder van ons draagt in zijn darm minstens 100 triljoen bacteriën met zich mee: tien keer zoveel als er cellen in ons lichaam zijn. Er zijn tot nu toe zo'n duizend verschillende soorten beschreven, en een gemiddelde persoon heeft er daarvan pakweg honderd in zijn darm. Samen wegen die bacteriën ongeveer anderhalve kilo, en ze bevatten 150 keer zoveel verschillende genen als wijzelf. Wetenschappers zijn druk bezig dit zogenoemde 'metagenoom' in kaart te brengen. Zo wordt er geleidelijk meer bekend over de functies van dit dynamische systeem.

'De Wageningse leerstoelgroep >

> ‘De invloed van darmbacteriën is veel groter dan iemand ooit heeft kunnen vermoeden’

Microbiologie is al jaren wereldleider op het gebied van de darmmicrobiota’, stelt Knol, wiens leerstoel door zijn werkgever wordt betaald. ‘Bij Danone passen we die kennis toe bij het ontwikkelen van babyvoeding en medische voeding. Voor mij is dit dus een ideale samenwerking.’

OPZIENBARENDE ONTDEKKINGEN

De leerstoelgroep Microbiologie heeft een lange traditie in het onderzoek naar darmbacteriën. Enkele van de meest opzienbarende ontdekkingen van de laatste tijd stammen uit het Wageningse lab, dat onder leiding staat van hoogleraar Willem de Vos. ‘Begin 2011 hebben we bijvoorbeeld het tijdschrift *Nature* gehaald met onze publicatie over enterotypes’, vertelt De Vos. ‘Dat zijn de drie hoofdgroepen waarin we darmmicrobiota kunnen onderverdelen. Ieder mens heeft weliswaar zijn eigen specifieke samenstelling van darmbacteriën, maar toch zijn er drie algemene hoofdgroepen te onderscheiden. Blijkbaar is er in de darm maar een beperkt aantal stabiele ecosystemen mogelijk.’

Later onderzoek liet zien dat er bepaalde sub-enterotypes zijn, en dat sommige daarvan samenhangen met een verhoogde kans op welvaartsziekten, zoals overgewicht en diabetes. Dan is natuurlijk altijd de vraag wat oorzaak en gevolg is. De gezondheidstoestand van de gastheer kan immers een bepaalde darmmicrobiota veróórzaken. Of iemands gezondheid en de samenstelling van zijn darmbacteriën kunnen onder invloed staan van dezelfde onderliggende factor.

De Vos: ‘Maar inmiddels weten we uit onderzoek met muizen dat de darmmicrobiota wel degelijk ten grondslag kan liggen aan bepaalde aandoeningen. Als je steriele muizen, die zelf geen darmbacteriën hebben, de microbiota geeft van een dikke soortgenoot, dan nemen ze meer in gewicht toe dan wanneer je ze de darmbacteriën van een dunne muis geeft.’

Het waren Amerikaanse collega’s die dit onderzoek in 2006 publiceerden in *Nature*. Maar De Vos en zijn collega’s bij onder meer het AMC in Amsterdam hebben hetzelfde principe onlangs overtuigend aangetoond bij mensen. In januari van dit jaar schreven ze daarover in het gezaghebbende *The New England Journal of Medicine*. Er zijn mensen die last hebben van een steeds terugkerende darminfectie met de bacterie *Clostridium difficile*, vertelt de hoogleraar.

Het zijn vaak oudere mensen, of mensen met een verlaagde weerstand. Zo’n infectie gaat gepaard met hevige buikpijn en bloederige diarree, en in sommige gevallen kunnen patiënten er zelfs aan doodgaan. De gangbare behandeling is een aantal antibioticakuren op rij.

‘Wij hebben gekeken wat er gebeurt als je in plaats daarvan eerst de darmen schoonspoelt, en daarna een darmspoeling geeft met verdunde feces van een gezonde persoon’, vertelt De Vos. ‘De patiënt krijgt dus in feite nieuwe darmbacteriën. Van die groep herstelde 95 procent, terwijl van de mensen in de antibioticagroep maar 30 procent beter werd. Het verschil was zelfs zo groot dat de medisch-ethische beoordelingscommissie het experiment voortijdig stopzette, omdat het onethisch was om de controlegroep géén fecale transplantatie te geven.’

Samen met AMC-collega’s deden de Wageningers een vergelijkbaar experiment bij mensen met metaboolsyndroom, een combinatie van overgewicht, hoge bloeddruk en verhoogd cholesterol. Deze mensen zijn verminderd gevoelig voor insuline, wat uiteindelijk vaak tot diabetes leidt. ‘Als je deze mensen een spoeling geeft met darmbacteriën van een slanke donor’, zegt De Vos, ‘dan wordt hun insulinegevoeligheid weer normaal. Dat is natuurlijk een geweldige bevinding. Zulke voorbeelden geven aan dat een microbiologische benadering soms beter werkt dan medicijnen.’

De microbiologen willen deze resultaten nu nader onderzoeken. Ze willen bijvoorbeeld weten welke bacteriën precies verantwoordelijk zijn voor het gunstige effect van zo’n behandeling, hoe je die behandeling kunt optimaliseren en of je er ook andere aandoeningen mee kunt bestrijden. ‘We moeten dit ook niet over-interpreteren’, relativeert De Vos. ‘Ik zeg niet dat je er alle aandoeningen mee kunt verhelpen. Maar het is wel duidelijk dat de darmmicrobiota op allerlei manieren invloed heeft op onze gezondheid.’

BACTERIËN IN MOEDERMELK

De ‘transplantatieproeven’ in Wageningen en elders werpen steeds meer licht op de werking van de volwassen darmflora. Maar van de darmbacteriën van baby’s en jonge kinderen is nog maar heel weinig bekend, stelt buitengewoon hoogleraar Jan Knol. ‘We weten bijvoorbeeld nog niet precies hoe de darm wordt gekoloniseerd. In elk geval krijgen baby’s tijdens de geboorte veel bacteriën van hun moeder mee’, vertelt hij. ‘Pas in de laatste paar jaar is ontdekt dat er ook een rol is weggelegd voor bacteriën die in de moedermelk zitten. Maar hoe die daar precies in terechtkomen, weten we nog niet.’

Wel is duidelijk dat wat er in het vroege leven gebeurt, van invloed is op de lange termijn: ‘De symbiose met de darmbacteriën ontstaat in de eerste maanden. Het im-

DARMBACTERIËN ALS ECOSYSTEEM

De menselijk darmbacteriën vormen een omvangrijk, complex en dynamisch ecosysteem van een selectie van de circa duizend beschreven soorten, waarvan de samenstelling bij ieder mens anders is.

Aantal bacterien in darm:

100 triljoen

(Ter vergelijking: aantal cellen in het menselijk lichaam: 10 triljoen)

Samen wegen de darmbacteriën ca

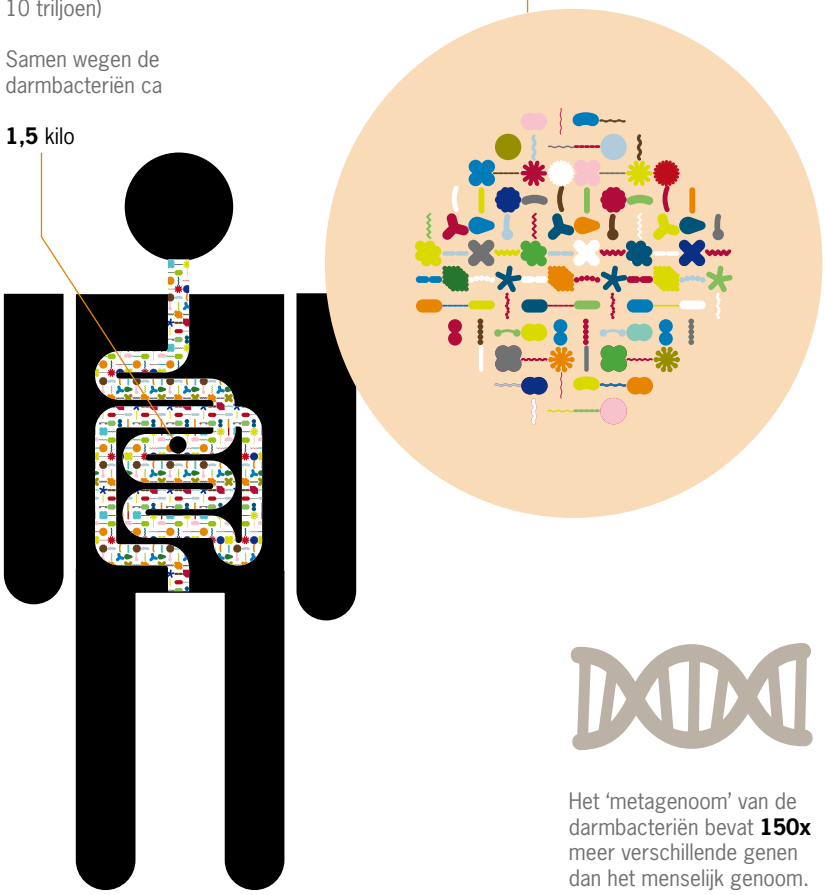
1,5 kilo

Aantal soorten bacteriën in de menselijke darm:

ca **100**

Dat is een selectie van de ca 1.000 beschreven darmbacteriën

De samenstelling verschilt per mens, maar is op te delen in een beperkt aantal hoofdgroepen, met specifieke eigenschappen.



Het 'metagenoom' van de darmbacteriën bevat **150x** meer verschillende genen dan het menselijk genoom.

muunsysteem moet rijpen en we weten nu dat de darmmicrobiota daar een belangrijke rol bij speelt.'

Het maakt uit, vertelt de onderzoeker, of een baby met een keizersnede of op de natuurlijke manier wordt geboren. Alleen in het laatste geval komt de baby meteen in aanraking met darm- en vaginale bacteriën van de moeder, waarvan inmiddels duidelijk is dat ze gunstig zijn voor de baby.

In het geval van een keizersnede zijn het andere bacteriën die als eerste de darm van de baby bereiken, waaronder schadelijke bacteriën uit de ziekenhuisomgeving. In ieder geval in de eerste paar maanden hebben baby's die met een keizersnede worden geboren, gemiddeld een andere samenstelling van de darmbacteriën dan baby's die via de natuurlijke weg ter wereld komen.

'We weten nog niet wat daarvan de consequenties kunnen zijn op het immuunsysteem, het metabolisme en zelfs het brein', zegt Knol. 'Dat soort dingen willen we gaan onderzoeken.' Het percentage keizersneden neemt wereldwijd toe, vertelt hij. 'In sommige landen is het al meer dan 50 procent. Daarnaast worden er in het eerste jaar steeds meer antibiotica voorgeschreven. We weten dat antibiotica bij volwassenen een langdurige verstoring van de darmmicrobiota veroorzaken. Maar we weten nog niet welke invloed ze hebben op de kolonisatie van de darm in het eerste levensjaar. Ook daar willen we in Wageningen graag naar gaan kijken.'

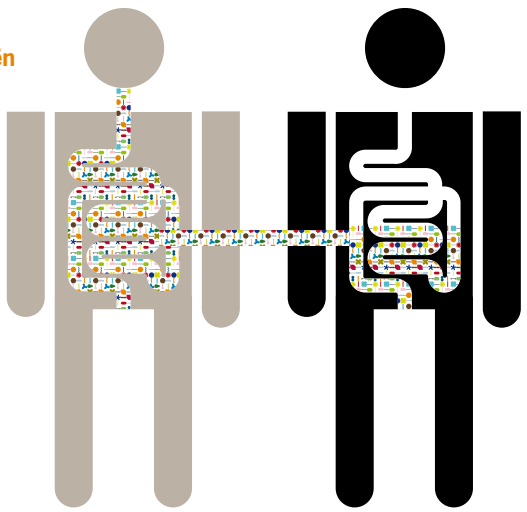
BEHANDELING VAN BABY'S

Knol kan gemakkelijk een aantal mogelijke toepassingen opnoemen van dergelijke kennis. Bijvoorbeeld medische babyvoeding met daarin eiwitten die gunstig zijn voor bepaalde typen darmbacteriën. >

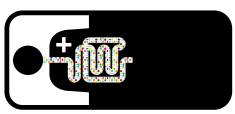
GENEZING DOOR NIEUWE DARMBACTERIËN

De samenstelling van het darmecosysteem, opgebouwd uit 'goede' en 'slechte' bacteriën die samenwerken of elkaar beconcurreren, blijkt van invloed op de menselijke gezondheid, het gewicht en zelfs het gedrag. Deze aspecten zijn te beïnvloeden door de darmmicrobiota aan te passen, via een fecale transplantatie.

Vervangen darmbacteriën



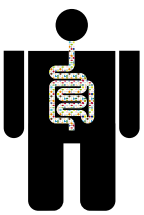
Herstel van darminfectie met *Clostridium difficile*



Na antibioticakuur herstelt 30%.

Na transplantatie met darmbacteriën van gezond persoon herstelt 95%.

Herstel insulinegevoeligheid



Mensen met verminderde gevoeligheid voor insuline hebben last van overgewicht, hoge bloeddruk en verhoogd cholesterol.

Na transplantatie met darmbacteriën van slanke donor is de insuline-gevoeligheid weer normaal.

Minder angstig



Muizen die niet via een bruggetje over het water durven, doen dat wel na transplantatie van de darmbacteriën door die van dappere muizen.

Misschien zelfs behandelingen waarbij baby's bepaalde darmbacteriën in hun darm toegediend krijgen. Er zijn al heel goede resultaten geboekt met de toevoeging van zogeheten prebiotische vezels aan zuigelingenvoeding, aldus Knol. Dat zijn voedingsvezels, bijvoorbeeld oligosacchariden, die de groei van bepaalde typen 'goede' darmbacteriën stimuleren. 'Maar als we een medische toepassing willen ontwikkelen, dan moeten we eerst begrijpen hoe de ontwikkeling van de darmmicrobiota bij gezonde baby's verloopt', nuanceert hij.

'Daarvoor willen we onderzoek doen naar de verschillen in darmbacteriën tussen gezonde baby's en bijvoorbeeld vroeggeboren baby's, huilbaby's en baby's met allergieën of metabole ziekten. We willen groepen kinderen gedurende meerdere jaren volgen om te kijken of degenen die obesitas krijgen, in de eerste dagen of weken van hun leven al een andere microbiota hadden. Ik verwacht het wel. Ik denk dat er een *window* is waarbinnen je darmbacteriën een goede of juist minder goede kant op kunnen gaan.'

COMMUNICEREN MET GASTHEER

Knol benadrukt dat hij niet alleen wil beschrijven hoe de darmbacteriën tussen die verschillende groepen kinderen variëren. Hij wil gaan uitzoeken hoe het kan dat bepaalde bacteriën een effect hebben op de gezondheid. 'Welke metabole omzettingen verzorgen die bacteriën?', vraagt hij zich af. 'Welke moleculen hebben ze op hun oppervlak en hoe communiceren ze met het immuunsysteem van hun gastheer? Wij willen die systemen begrijpen op het niveau van moleculen en de overdracht van signalen. Pas als je die kennis hebt, kun je kijken hoe je daarop kunt aangrijpen.'

Ook Willem de Vos wil graag de onderlig-

> ‘Hoe kan het dat die bacteriën ons gedrag beïnvloeden?’

gende mechanismen begrijpen. Hij doet daar niet alleen in Wageningen onderzoek naar, maar ook in Helsinki, waar hij eveneens een onderzoeksgroep leidt. ‘Een van de meest intrigerende vragen vind ik: hoe kan het dat die bacteriën ons gedrag beïnvloeden?’ Er zijn heel interessante experimenten gedaan, vertelt hij, waarbij onderzoekers het gedrag van muizen wisten te veranderen door ze een andere darmmicrobiota te geven.
Muizen die eerst te bang waren om een waterbak over te steken via een bruggetje, durfden dat bijvoorbeeld wel na een fecale transplantatie met bacteriën afkomstig van ‘dappere’ soortgenoten. En muizen die bepaalde probiotische bacteriën kregen toegediend, werden minder gevoelig voor angst en depressie. Hoe het kan dat de darm invloed heeft op de hersenen, is nog niet opgehelderd. Wel is duidelijk dat de nervus vagus een rol speelt, een langgerekte zenuw die ontspringt in de hersenen en door het gehele lichaam loopt, ook naar de darm. ‘Er is dus een concrete brain-gut-axis’, zegt De Vos, ‘maar hoe bacteriën nu precies signalen geven aan die zenuwuiteinden is nog een raadsel.’

VASTGRIJPEN AAN DE DARM

Een recente ontdekking brengt het antwoord op dergelijke ‘communicatievragen’ dichterbij. De Vos en zijn collega’s zagen als eersten dat de melkzuurbacterie *Lactobacillus rhamnosus* kleine uitsteeksels op zijn oppervlak heeft, waarmee hij zich ergens aan kan vastgrijpen – bijvoorbeeld aan de darmwand. ‘Deze uitsteeksels bestaan uit ketens van eiwitten, waaronder een speciaal slijmbindend eiwit’, vertelt De Vos, ‘waardoor de bacterie zich heel goed aan onze darmwand kan hechten. In het lab hebben we gezien dat die armpjes interacties aangaan met receptoren op de buitenkant van darmwandcellen die een rol spelen in het immuunsysteem. Je kunt je voorstellen dat ze op die manier rechtstreeks bepaalde immuunreacties beïnvloeden.’
De buitenwereld wil vaak weten wanneer dit onderzoek tot therapieën gaat leiden, aldus de onderzoeker. ‘Maar zo ver is het nog lang niet’, zegt hij. ‘Wij wetenschappers zijn al enorm blij met de voortgang die we tot nu toe hebben geboekt, maar het is nog altijd slechts een tipje van de sluier. We hebben nu een paar gunstige bacteriën in het vizier, zoals *Akkermansia*, maar er zijn er honderden waar we nog nooit naar hebben gekeken.’ ■

Info: www.wageningenur.nl/darmbacterie

TOVEREN MET WONDERBACTERIE AKKERMANSIA

Pakweg de helft van de darmbacteriën leeft van het voedsel in de darm. De andere helft eet het slijm dat wordt geproduceerd door de darmwand. Een daarvan is *Akkermansia muciniphila*, een bacterie die tien jaar geleden in Wageningen is ontdekt. Zij is vernoemd naar Anton Akkermans, voormalig werkgroepleider Moleculaire Ecologie bij de leerstoelgroep Microbiologie van Willem de Vos. ‘Deze bacterie is heel dominant aanwezig’, vertelt De Vos. ‘Zij bedekt de darmwand en maakt bepaalde vetzuren waar wij en andere bacteriën van profiteren.’
Akkermansia bleek al snel een soort wonderbacterie te zijn. Zij is talrijker in de darmen van slanke mensen dan in die van dikke mensen. Dat verband bleek bij proefdieren oorzakelijk te zijn. Als je muizen een vetrijk dieet geeft, dan worden ze dik en krijgen ze allerlei ontstekingen in de darm. Muizen die je naast een vetrijk dieet óók Akkermansia-bacteriën geeft, worden minder dik dan hun soortgenoten die alleen een vetrijk dieet krijgen, en hebben minder stoffen in hun bloed die op een ontsteking duiden. Ook heeft hun darmwand een verbeterde barrièrefunctie, wat gunstig is voor de afweer. ‘Deze muizen bleven heel gezond bij een vetrijk dieet’, vat De Vos samen. ‘Het lijkt wel toveren.’



FOTO MURIEL DERRIEN