

Wat betekenen bacteriën voor onze gezondheid?

Ons microbioom

BIOWETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ
KWARTAAL 4 2016

Cahier 4 | 2016 | 35e jaargang

Ons microbioom

Dit cahier is een uitgave van Stichting Biowetenschappen en Maatschappij (BWM) en verschijnt vier maal per jaar. Elk nummer is geheel gewijd aan een thema uit de levenswetenschappen, speciaal met het oog op de maatschappelijke gevolgen ervan.

Stichting BWM is ondergebracht bij ZonMw.

BESTUUR
Dr. J.J.E. van Everdingen (voorzitter)
Prof. dr. W.P.M. Hoekstra (penningmeester)
Dr. L.H.K. Defize
Prof. dr. J.T. van Dissel
Prof. dr. E. van Donk
Prof. dr. W.A. van Gool
Prof. dr. ir. F.P.M. Govers
Prof. dr. B.C.J. Hamel
Dr. M.A. van der Hoven
Prof. dr. C.L Mummery

RAAD VAN ADVIES
Prof. dr. P. van Aken
Prof. dr. J. van den Broek
Prof. dr. J.P.M. Geraedts
Prof. dr. J.A. Knottnerus
Prof. dr. J. Osse
Prof. dr. E. Schroten

REDACTIE
Prof. dr. Michiel Kleerebezem
Prof. dr. Wiel Hoekstra
Dr. ir. Astrid van de Graaf

BUREAU
Drs. Rianne Blok
Monique Verheij

BEELDREDACTIE
B en U international picture service, Amsterdam

VORMGEVING
Studio Bassa, Culemborg

DRUK
Drukkerij Tesink, Zutphen

INFORMATIE, ABONNEMENTEN EN BESTELLEN LOSSE NUMMERS
Informatie, abonnementen en bestellen losse nummers
Stichting Biowetenschappen en Maatschappij
Laan van Nieuw Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
telefoon: 070-3495402
e-mail: info@biomaatschappij.nl
www.biomaatschappij.nl

© Stichting BWM
ISBN/EAN 978-90-73196-84-1
Stichting BWM heeft zich ingespannen om alle rechthebbenden van de illustraties in deze uitgave te achterhalen. Mocht u desondanks menen rechten te kunnen laten gelden, dan verzoeken wij u vriendelijk om contact met ons op te nemen.

FSC
www.fsc.org
MIX
Papier van verantwoorde herkomst
FSC® C005670

bio wetenschap+ maatschappij

Inhoud

Voorwoord **2**
Inleiding **4**

1 Het menselijk microbioom **8**

Ontwikkeling van het darmmicrobioom vanaf het vroege leven **10**
Een mondvol microbieel leven **14**
De dunne en dikke darm: leven in de brouwerij **19**
De huidbewoners **22**
Vaginale bacteriën en het penismicrobioom **25**
Box Micropia, de wereld van het microscopisch kleine leven 28

2 Onderzoek aan microbiomen **30**

Van micro-organismen kweken naar moleculaire analyse **31**
Ontrafelen van het microbioom **33**
Voorspellen met darmmodellen **37**
Diermodellen voor microbioomonderzoek **39**
Box Wij zijn één: de ecologisering van ons zelfbeeld 42

3 Interacties tussen mens en microben **44**

De holobiont: you'll never walk alone **45**
Het afweersysteem als hoeder en scheidsrechter **48**
Microbioom, metabolisme en obesitas **52**
De invloed op ons brein **54**
In en uit balans met bacteriën **57**
Box Afwijkende microbiomen, de kip of het ei? 60

4 Kunnen we ons microbioom beïnvloeden? **62**

De zoektocht naar een oorzakelijk verband **63**
Het gebruik van antibiotica: een kwestie van kiezen **65**
Voeding en het darmmicrobioom **68**
De supplementen: pre- en probiotica **71**
Poeptransplantatie en probiotica 2.0 **73**
Zalvende smeersels voor de huid **75**
Vaginale therapie **78**
Box Van Chinese gele soep tot poepbanken 80

Epiloog: de selectie van een gigantisch genetisch voetbalteam **82**

Nadere informatie **84**
Auteurs **85**
Illustratieverantwoording **87**

Voorwoord

Tegenwoordig staan de wetenschappelijke tijdschriften, kranten en zelfs boeken bomvol met informatie over ons microbioom, maar dat was geenszins het geval toen we eind negentiger jaren in Wageningen begonnen met het verkrijgen van inzicht in de microbiële samenstelling en functie van de microben in onze buik, ofwel ons darmmicrobioom – toen nog darmflora genoemd. Tal van belangrijke ontdekkingen in dit onderzoeksveld met name door toepassing van moleculaire technieken hebben onder meer geleid tot deze grote aandachtexplosie.

We zijn allemaal anders

Veel van de ontdekkingen over het microbioom, die we twintig jaar geleden deden door gebruik te maken van moleculaire benaderingen, zijn nog steeds actueel: we worden vrijwel steriel geboren en ontwikkelen zeer snel complexe microbiële ecosystemen, die met name in onze darm een climax bereiken. Onze microben kunnen zelfs in aantallen onze lichaamscellen overtreffen maar dat hangt uiteraard mede af van ons toiletbezoek, want bij een normale stoelgang lozen we zoveel microben dat de lichaamscellen weer even de overhand hebben. Daarbij hebben we een individuele en relatief stabiele samenstelling aan darmbacteriën – dit bleek uit een eerste onderzoek met een handvol personen. Daarna vonden we ook dat de darmbacteriën van eeneiige tweelingen en familieleden meer op elkaar lijken dan die van niet-gerelateerde volwassenen. Deze ontdekkingen zijn ondertussen herhaald in talloze opvolgende studies en de individualiteit van onze darmbacteriën hebben we uitgebreid gevalideerd in duizenden individuen over de hele wereld. Eigenlijk betekent dit dat *Ons Microbioom* – de titel van dit cahier – niet bestaat omdat iedereen een andere samenstelling heeft, en er geen gemiddeld microbioom bestaat.

Ons microbioom heeft meer dan 10 miljoen genen en 1000 soorten

Tot de ontrafeling van het humane genoom, zo'n vijftien jaar geleden, was het onbekend hoeveel genen we nu eigenlijk hebben. De huidige schattingen komen uit op rond de 25.000 eiwit-coderende genen. Het lag voor de hand dat het aantal genen in ons microbioom, het zogenaamde metagenoom, vele malen hoger zou zijn. Een groot, door de EU-gefinancierd project MetaHIT, werd in 2006 gestart om dit te analyseren (www.metahit.eu). Tot onze grote verrassing bleek dit metagenoom het overweldigende aantal van 3,3 miljoen genen te omvatten. Dit aantal is gestaag gegroeid tot rond de 10 miljoen unieke genen door zo'n 1000 in plaats van de rond de 100 mensen te bestuderen. De overgrote meerderheid van deze genen is bacterieel, een tiende daarvan is afkomstig van bacteriofagen, en ongeveer een procent is van archaea. Nog veel minder is afkomstig van eukaryote microorganismen. Verdere metagenoomanalyse leidde tot de schatting dat er honderden microbiële soorten zouden moeten zijn. Het exacte aantal soorten is nog onbekend omdat ze nog niet zijn gekweekt. Dat is niet eenvoudig omdat de meeste micro-organismen uit de darm strikt anaeroob zijn, en alleen zonder zuurstof kunnen leven. Het aantal darm-



microben dat thans bekend is, schommelt rond de 1000 verschillende microbiële soorten.

Microben als medicijn

De relatie tussen ons microbioom en gezondheid is een belangrijk aandachtsgebied van veel onderzoekers. Talloze relaties zijn gelegd tussen afwijkende samenstelling van darmmicrobioom en meer dan 25 ziekten of aandoeningen. Onomstotelijk bewijs van oorzakelijkheid is echter niet eenvoudig – zeker niet bij mensen. Door onze samenwerking met onderzoekers van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam zijn we in staat geweest een bijdrage te leveren aan het optimaliseren van de zogenaamde poeptransplantaties. Dit heeft geleid tot de eerste bewijzen dat darmmicroben als medicijn gebruikt kunnen worden en heeft daarnaast nieuw inzicht in de microbiële ecologie gegeven. Die doorbraak tilt ons microbioom uit de correlaties en mogelijke diagnostiek naar het niveau van therapie. Dit geeft ook een nieuwe impuls aan het kweken van nieuwe bacteriën die daarbij gebruikt kunnen worden. Een daarvan is *Akkermansia muciniphila*, die we zo'n twaalf jaar geleden in Wageningen uit de darm isoleerden door dit organisme op darmslijm te kweken – we geven deze darmbewoner in feite dus onszelf te eten! – en die een belangrijke bijdrage levert aan onze darmfunctie. Verder onderzoek aan deze en andere microben, zoals beschreven in dit cahier, geeft een nieuwe dimensie aan *Ons Microbioom*, dat daardoor een startpunt is van een ontdekkingsreis in de toekomst.

Veel leesplezier!

Willem de Vos
Hoogleraar Microbiologie aan Wageningen University & Research

Inleiding

PROF. DR. WIEL HOEKSTRA

Microbiologie begon als tak van wetenschap met het isoleren en kweken van afzonderlijke micro-organismen uit allerlei natuurlijke bronnen. Waarna de geïsoleerde micro-organismen op basis van hun individuele eigenschappen werden gekarakteriseerd. Wat niet geïsoleerd of gekweekt kon worden bleef onbekend en dus was het beeld van de microbiologische wereld in en om ons heen aanvankelijk fragmentarisch. Bovendien bleven interacties tussen micro-organismen in natuurlijke ecosystemen ongezien.

Zoals in dit cahier te lezen, veranderde de scoop van de microbiologie de afgelopen decennia ingrijpend door de opkomst van de DNA-technologie. Uit een natuurlijke bron kun je met het huidige arsenaal aan technologieën het DNA van alle daarin voorkomende micro-organismen isoleren en analyseren. Er ontstaat op die manier, mits technisch goed uitgevoerd en na een gedegen analyse van de vaak complexe data, een samenhangend inzicht in de microbiële systemen zoals die in de natuur, bijvoorbeeld op en in ons lichaam, voorkomen. Zo'n samenhangend functioneel microbieel systeem wordt aangeduid als microbioom. Microbioomstudies bepalen heel nadrukkelijk het beeld van de microbiologie heden ten dage en, wat meer is, zij brengen nieuwe inzichten in de rol die micro-organismen met elkaar in de natuur spelen.

In dit cahier gaat het om *ons* microbioom. Ons microbioom omvat niet alleen bacteriën, maar ook archaea, gisten, schimmels en virussen. De microbiologie is in bepaalde opzichten een onevenwichtige wetenschap: van sommige organismen, met name bacteriën die relatief eenvoudig van aard zijn, weten we meer dan van andere micro-organismen. De inhoud van dit cahier is een reflectie van dat wat ongelukkige feit: in het microbioomonderzoek voeren bacteriën heel vaak de boventoon. Ook microbioomstudies zijn ietwat onevenwichtig, van sommige microbiomen, met name het darmmicrobioom is meer bekend dan van andere. Ook dat gegeven vindt zijn weerslag in de inhoud van dit cahier.

Ons microbioom, dat zich snel na de geboorte ontwikkelt en zich op allerlei plaatsen op en in ons lichaam manifesteert, varieert van individu tot individu en is dynamisch van aard. Microbioomstudies zijn derhalve intrinsiek complex van aard.

Alles er op en er aan?

Na de geboorte van een kind zegt de verloskundige of gynaecoloog met de pasgeborene in zijn of haar handen vaak tot de moeder: 'Kijk eens, mevrouw, een mooi kind met alles er op en er aan'. Een microbioloog is geneigd die uitspraak te relativeren, immers het microbioom moet na de geboorte nog goeddeels ontwikkeld worden. In het geboortekanaal is slechts een eerste aanzet gemaakt. De verdere ontwikkeling van ons microbioom moet dan nog op gang komen. De eerste contacten met de omgeving, met name met de moeder en de rol van moedermelk als eerste voeding, zijn voor de ontwikkeling van ons microbioom bepalend. De manier van geboren worden, langs de natuurlijke weg of via een keizersnede blijkt voor de start van de ontwikkeling van het microbioom niet zonder betekenis.



De klassieke manier om bacteriën in het laboratorium te bestuderen was ze eerst te isoleren en te kweken op verschillende selectieve voedingsbodems.

Kennis van het microbioom en met name kennis van de diversiteit aan genen in het microbioom stelt ons in staat om te begrijpen wat ons microbioom met ons doet, in voor- en tegenspoed. Na het lezen van 'ons microbioom' zult u de stellige bewering 'wij zijn ons DNA' ongetwijfeld met een korrel zout nemen. De informatie in ons chromosomaal DNA is weliswaar heel belangrijk, maar de omvangrijke genetische informatie die aan ons lichaam wordt toegevoegd door de miljarden micro-organismen in het microbioom overstijgt de informatie die we na de bevruchting van onze ouders ontvingen.

Het zijn de kleine 'dingen' die het doen

De genetische informatie in de micro-organismen in ons microbioom is er niet alleen voor het bestaan van die micro-organismen zelf maar draagt wezenlijk bij aan ons bestaan. Zo zijn darmbacteriën door hun metabole activiteiten niet alleen nuttige schakels in onze voedselvertering en producenten van vitamines, ze sturen ook de ontwikkeling van onze immuniteit. Niet zonder reden wordt waar nodig het darmmicrobioom gekoesterd door het gericht toevoegen van micro-organismen (probiotica) of van vezelrijke componenten aan ons voedsel (prebiotica) waardoor de bacteriën in de darm beter persisteren.

Is er zoiets als een gezond microbioom?

In licht van het belang van het microbioom voor ons bestaan is begrijpelijk dat er meer en meer gepleit wordt voor een terughoudend antibioticumbeleid. Antibiotica hebben naast het gewenste effect op schadelijk bacteriën helaas vaak ook een ongewenst effect doordat ze nuttige spelers in het microbioom uitschakelen. Vooral bij jonge kinderen die volop bezig zijn met het ontwikkelen van een gezond microbioom is een terughoudend antibioticumbeleid gewenst.

Dat sommige metabole producten van onze darmbewoners het brein (b)lijken te beïnvloeden ontkracht de (pedante) slogan 'wij zijn ons brein', die sommige hersenonderzoekers bezigen. Zoveel staat vast: wij worden in ons leven mede bepaald door ons microbioom. Dat nieuw verworven inzicht geeft aanleiding voor een filosofische vraag: moeten we ons klassiek zelfbeeld niet bijstellen in het licht van de vele microbiële organismen die zich functioneel in en met ons verenigd hebben? Verkregen kennis over ons microbioom is soms een bron voor vergaande speculaties, zoals bijvoorbeeld wanneer men stelt dat obesitas en bepaalde vormen van autisme toegeschreven moeten worden aan de samenstelling van het microbioom.

U wordt als lezer op verschillende plaatsen gewaarschuwd tegen lichtvaardige conclusies rondom het microbioom. Als bij bepaalde aandoeningen geconstateerd wordt dat er tegelijkertijd sprake is van afwijkingen in ons microbioom, is het nog maar de vraag of er tussen die twee observaties een causaal verband bestaat. Daarnaast is het zo dat veel onderzoek naar de effecten van verstoringen in het microbioom wordt gedaan met dieren als proefobject en ook dat vraagt op zijn minst om voorzichtigheid ten aanzien van de geldigheid voor de mens.

Veel is er aan gelegen om gezond te leven en zo wordt ook in microbioomstudies vaak de vraag gesteld naar een gezond microbioom. Op basis van kennis en ervaring zijn er al aanwijzingen dat bepaalde diëten en leefstijlen invloed hebben op de kwaliteit van het microbioom. Maar de eerlijkheid gebiedt te zeggen dat onze kennis nog niet zover ontwikkeld is dat we altijd één op één relaties kunnen leggen tussen leefstijlen en een gezond microbioom.

Microbioomtransplantatie

Wel weten we dat met bepaalde hulpmiddelen, genoemd werd al de effecten van pre- en probiotica, de gezondheid van het microbioom kan worden gestimuleerd. Het meest tot de verbeelding spreekt waarschijnlijk de in Amsterdam ontwikkelde poeptransplantatie. Het gaat daarbij om een therapeutische benadering waarbij een verstoord darmmicrobioom van een patiënt met ernstige darmaandoeningen (ziekte van Crohn bijvoorbeeld) door transplantatie wordt vervangen door het microbioom van een gezonde donor.

Ook bij mensen die als gevolg van een afwij-

Darmflora of darmmicrobioom?

In het algemeen taalgebruik wordt met darmflora het geheel aan micro-organismen in het spijsveteringstelsel aangeduid. Maar dat klopt eigenlijk niet, want *flora* verwijst naar planten terwijl het om bacteriën, schimmels en virussen gaat. Daarom spreken we liever van het *microbioom* en specifieker van het darmmicrobioom als het om alle microben in de darmen gaat, en bijvoorbeeld van het huidmicrobioom als het de micro-organismen op de huid betreft. Het meer Angelsaksische woord *microbiota*, dat ook wel eens wordt gebruikt als alternatief voor (darm) flora, is ook de naam van een geslacht uit de cipresfamilie.

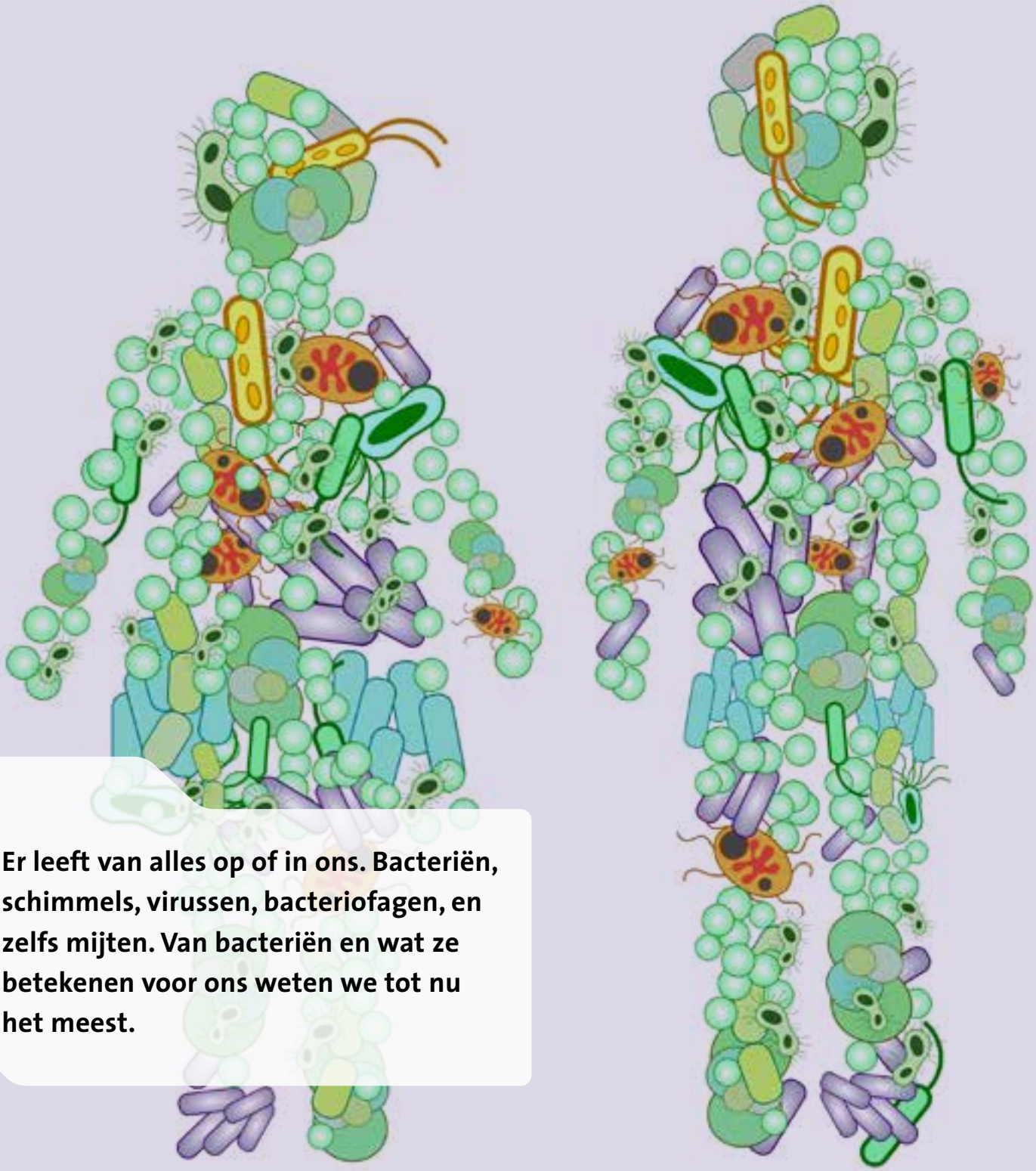


We worden steriel geboren, daarna begint de ontwikkeling van het microbioom. In het geboortekanaal is slechts een eerste aanzet gegeven. De contacten met de omgeving en moedermelk als eerste voeding zijn bepalend voor ons microbioom.

kend huidmicrobioom zodanig rieken dat dit hun sociaal functioneren ernstig belemmert, wordt gepoogd het verstoorde microbioom te vervangen door een 'gezond' microbioom. Hoewel de microbioomtransplantaties vooralsnog nog wel wat problemen kennen en soms in de kinderschoenen staan, ligt daar toch een toekomstperspectief.

Een interessante vraag die wel aangestipt wordt, maar niet echt beantwoord, is die naar de evolutie van het microbioom. Micro-organismen waren er vóór planten, dieren en mensen op het toneel verschenen. Hoe vonden de micro-organismen hun weg naar planten, dieren en mensen en hoe zijn ze samen met planten, dieren en mensen geëvolueerd?

Tot slot: in 1994 schreef Bernard Dixon een uiterst interessant boek getiteld *Power Unseen. How microbes rule the World*. Elk hoofdstuk in dat boek is gewijd aan één bepaald micro-organisme en laat zien hoe groot de invloed van dat micro-organisme was op de wereldgeschiedenis, vooral door de manier waarop dit micro-organisme door mensen werd geëxploiteerd. In 2016 lijkt mij de tijd rijp voor een vervolg, een boek waarvan de titel zou kunnen zijn: *Microbiomes rule the World. The Power of living and working together.*



Er leeft van alles op of in ons. Bacteriën, schimmels, virussen, bacteriofagen, en zelfs mijten. Van bacteriën en wat ze betekenen voor ons weten we tot nu het meest.

1 Het menselijk microbioom

Direct na de geboorte raakt ons lichaam bevolkt door miljarden verschillende bacteriesoorten, gezamenlijk het menselijk microbioom genoemd. Ze zitten op de huid, in de mond en darmen en in de longen en vagina. Eigenlijk overal waar ons lichaam grenst aan de buitenwereld. Samen leveren deze bacteriën een belangrijke bijdrage aan ons welzijn, in voor- en tegenspoed.

Meten aan microben

DR. ERWIN ZOETENDAL

'Hoe onderzoekt u bacteriën?' is een van de meest gestelde vragen die een microbioloog krijgt. Het antwoord op deze vraag is niet eenduidig omdat er talloze onderzoeksmethoden zijn en de keuze afhangt van de onderzoeksvraagstelling. De klassieke manier om bacteriën en andere micro-organismen te bestuderen is om ze op een geschikte voedingsbodem te isoleren en vervolgens de eigenschappen van deze 'reincultuur', een verzameling micro-organismen afkomstig van een enkele cel, te bestuderen. Hoewel met deze methodiek de basis gevormd is van alle microbiologische kennis, weten we ook dat de overgrote meerderheid (naar schatting 80 %) van micro-organismen nog nooit in het laboratorium gekweekt is of gekweekt kan worden. Dit heeft ertoe geleid dat methoden, gebaseerd op de genetische informatiedragers (DNA en RNA), zijn ontwikkeld waarmee zonder kweken inzicht te krijgen is in het leven van micro-organismen in hun natuurlijke omgeving, zoals ons lichaam en onze omgeving. Deze ontwikkelingen hebben voor de microbiële ecologie, maar ook voor andere vakgebieden, zoals de geneeskunde, veel nieuwe inzichten en ongekende mogelijkheden gebracht die sinds eind vorige eeuw onbekend en ondenkbaar waren.

Ontwikkeling van het darmmicrobioom vanaf het vroege leven

DR. GUUS ROESELERS EN PROF. DR. JAN KNOL

'De eerste 9 maanden van je leven bevind je je in de beschermde omgeving van het chorion, het buitenste vlies om het embryo van zoogdieren. Deze omgeving is vrijwel steriel. Jouw darmen zijn nog niet gekoloniseerd door micro-organismen. Op een dag, ongeveer 280 dagen na je conceptie, breekt dit vlies en begint je tocht naar de microbiële wereld. Tijdens de passage door het geboortekanaal kom je al in contact met micro-organismen uit de vaginale en darmomgeving. In de eerste uren en dagen na je geboorte kom je veelvuldig in aanraking met de vele huidmicro-organismen van de mensen die voor je zorgen. Ook hier zitten bacteriën tussen die zich kunnen nestelen in je darm, net als diverse bacteriën uit je directe omgeving. Je darmen bevatten nog relatief veel zuurstof, daar kunnen de eerste microbiële pioniers goed mee overweg. Doordat ze de aanwezige zuurstof gebruiken om te groeien, wordt je darm een zuurstofarme omgeving waarin steeds meer anaerobe darmbacteriën als Bacteroïdes, Bifidobacterium en Clostridiales gaan domineren. Na één of meer weken, beschik je al over een heus darmmicrobioom, een complex microbieel ecosysteem in je darmen.'

Invloed van keizersnede en borstvoeding

Overdracht van bacteriën van moeder op kind tijdens de geboorte lijkt een belangrijk moment in de vorming van ons darmmicrobioom te zijn. Deze hypothese wordt ondersteund door het feit dat het darmmicrobioom bij kinderen geboren met een keizersnede sterk verschilt van die van kinderen die op natuurlijke wijze geboren worden. In eerste instantie worden kinderen geboren via een keizersnede gekoloniseerd door micro-organismen afkomstig uit het ziekenhuis en huidbacteriën van verplegend personeel. Opvallend hierbij is de zeer matige aanwezigheid van bifidobacteriën en de totale afwezigheid van *Bacteroïdes*-soorten.



Kinderen die borstvoeding krijgen hebben een meer uniforme populatie van darmbacteriën vergeleken met kinderen die flesvoeding krijgen. *Lactobacillus* en *Bifidobacterium* zijn bijvoorbeeld meer aanwezig in de ontlasting van kinderen die borstvoeding kregen, terwijl in flesgevoede kinderen ook *Bacteroides, Clostridium, Streptococcus, Enterobacteria*, en *Veillonella* spp. aanwezig waren.

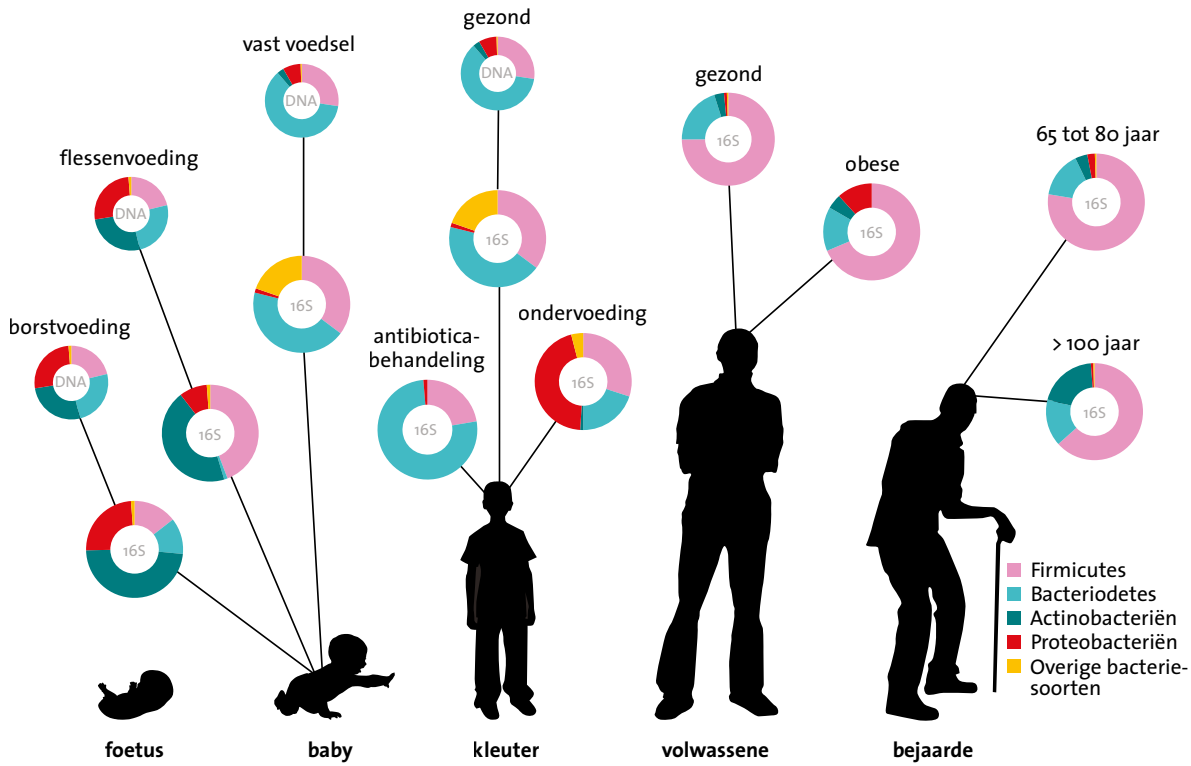
In het vroege leven speelt ook voeding al een grote rol in de ontwikkeling van het darmmicrobioom. Moedermelk bevat suikerverbindingen(oligosachariden) die door baby's niet verteerd kunnen worden omdat ze de daar benodigde enzymen voor missen. Bifidobacteriën zijn juist specialisten in het benutten van deze oligosachariden, en hebben hierdoor een competitief voordeel ten opzichte van alle andere bacteriën en kunnen de babydarm snel koloniseren.

Bij zuigelingen die borstvoeding krijgen kunnen de bifidobacteriën toenemen tot wel 95% van het totale aantal darmbacteriën. Fabrikanten voegen daarom vaak specifieke onverteerbare oligosachariden (prebiotica) toe aan flesvoeding om de groei van bifidobacteriën te stimuleren. Toch blijft het adagium: borstvoeding is de beste voeding voor baby's.

Er zijn aanwijzingen dat ook overdracht van bacteriën via de moedermelk bijdraagt aan de totstandkoming van het darmmicrobioom. Het is echter onduidelijk waar deze vandaan komen. In moedermelk zijn groepen bacteriën waargenomen die kenmerkend zijn voor de darmomgeving. De zogenaamde endocytose-hypothese, gaat er van uit dat tijdens de bevalling de doorlaatbaarheid van de darmwand toeneemt, waardoor darmbacteriën via de bloedbaan in de melkklieren terecht kunnen komen. Deze hypothese is controversieel omdat bloed als steriel wordt beschouwd. Wanneer er toch bacteriën in terechtkomen, worden deze in de regel snel verwijderd zodra het bloed de lever passeert. Wanneer bacteriën de bloedbaan binnendringen en een infectie veroorzaken, spreken we van bloedvergiftiging of sepsis, een levensbedreigende situatie. Voorstanders van de endocytose-hypothese suggereren dat tijdens de bevalling een bijzondere situatie ontstaat waarin het lichaam tijdelijk bacteriële circulatie faciliteert. Critici gaan er echter vanuit dat tijdens het zogen zoveel uitwisseling van bacteriën plaatsvindt tussen de mond, tepel en melkklieren dat de micro-organismen in en op de tepel ook darmbacteriën herbergt.

Over op vast voedsel

De overgang van melk naar vast voedsel, dat ook wel spenen wordt genoemd, is een periode in een mensenleven waarin het darmmicrobioom het meest drastisch verandert. Zodra een kind voor het eerst hapjes vast voedsel gaat eten, vindt er een ware explosie van microbiële diversiteit plaats. Vast voedsel zorgt voor nieuwe energiebronnen en bouwstenen voor het darmmicrobioom. Nieuwe bacteriesoorten kunnen floreren. De microbiële



De globale verandering van de samenstelling van het menselijk microbioom tijdens het leven. De gegevens zijn afkomstig van 16S RNA-analyse of metagenomics en van verschillende studies.

samenstelling van de darmen van het jonge kind gaat nu lijken op die van een volwassene. De aantallen bifidobacteriën nemen af en vooral bacteriën die korteketenvetzuren produceren, zoals boterzuur, nemen sterk toe. Vanaf ongeveer drie jaar heeft het darmmicrobioom van een kind de stabiele samenstelling zoals bij volwassen mensen wordt teruggevonden, maar die wel van persoon tot persoon verschilt net zoals een vingerafdruk. Het ecosysteem heeft zich dan ontwikkeld van enkele dominante groepen tot een enorme divers en complex systeem. Het darmmicrobioom wordt nu stabiel gedomineerd door de bacteriële fyla *Bacteroidetes* en *Firmicutes*. Bifidobacteriën zijn ook nog steeds aanwezig, maar in lagere aantallen.

Je darmmicrobioom is stabiel tot circa 75-jarige leeftijd

Verstoring en verandering van biodiversiteit

Die grote biodiversiteit in het volwassen darmmicrobioom heeft een groot voordeel, te vergelijken met een regenwoud of een koraalrif. Het complexe ecosysteem zal verstoringen en invasies beter kunnen weerstaan als er veel verschillende soorten planten en dieren in voorkomen. Het tijdelijk wegvallen van één soort zal in een dergelijk divers systeem geen groot gat achterlaten.

Er zijn aanwijzingen dat bij het optreden van allergieën, obesitas en darmaandoeningen, en bij fragiele ouderen, de biodiversiteit van het darmmicrobioom afneemt. Vergelijkbaar met erosie die optreedt in een tropisch regenwoud nadat er een bosbrand heeft gewoed. Iets soortgelijks kan gebeuren als krachtige antibiotica in de darmen het microbiële leven op zijn kop zetten, zeker bij zeer jonge kinderen. De ontwikkeling van dit ecosysteem wordt dan langdurig verstoord.

In gezonde volwassenen blijft dit diverse ecosysteem stabiel tot een leeftijd van ongeveer 75 jaar. Daarna vermindert de diversiteit. Vooral anaerobe bacteriën lijken in diversiteit en aantallen te verminderen terwijl opportunistische aerobe bacteriën juist toenemen. In de darmen van honderdjarigen vindt men relatief meer opportunistische ziekteverwekkende bacteriën die ontstekingen kunnen stimuleren en relatief minder van *Faecalibacterium prauznitzii*, een boterzuurproducerende bacteriesoort die juist ontstekingen remt. In het bloed van honderdjarigen treft men ook meer van bepaalde cytokines aan, moleculen die een belangrijke rol spelen in ons immuunsysteem. De cytokines die toenemen in het bloed van honderdjarigen spelen een rol bij ontstekingen.

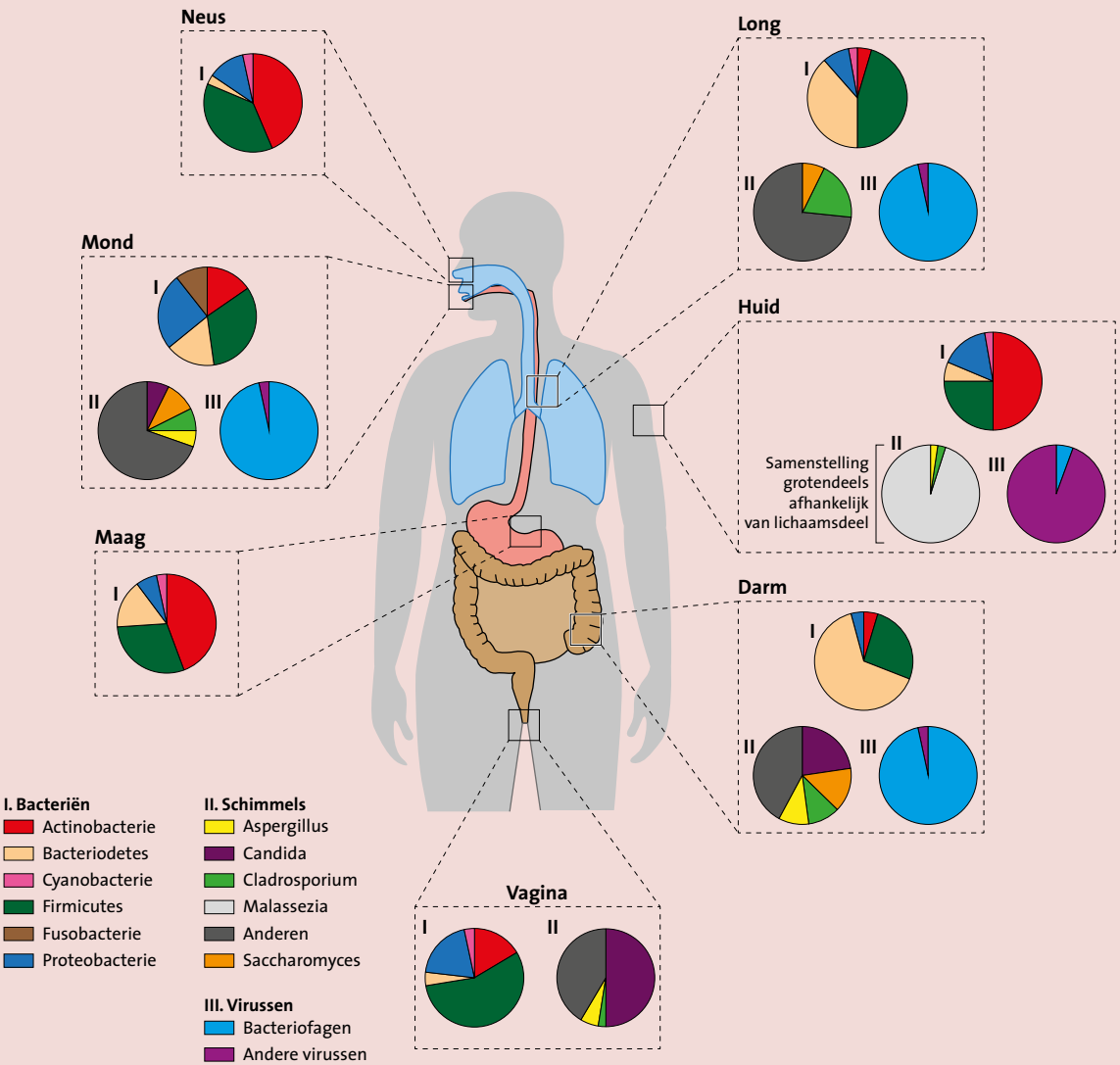
Darmmicrobioom en gezondheid

Er ontstaat steeds beter inzicht in de relatie tussen de ontwikkeling van het darmmicrobioom in het vroege leven en gezondheid later. Uit onderzoek met bacterievrije muizen, die geen microbioom hebben doordat ze vanaf de geboorte in een steriele omgeving opgroeien, is bijvoorbeeld gebleken dat darmbacteriën cruciaal zijn voor een goede ontwikkeling en functioneren van de darm, het immuunsysteem en metabolisme. Bovendien kan een normale ontwikkeling van het darmmicrobioom in het vroege leven bijvoorbeeld verstoord worden door geboorte via een keizersnede, stevige antibioticakuur of door het opgroeien in een super schone omgeving. In die gevallen zou je de samenstelling van het darmmicrobioom gericht kunnen beïnvloeden via voeding die bepaalde voedselingrediënten (prebiotica) voor essentiële darmbacteriën kan bevatten, of de bacteriën zelf (probiotica) of een mix daarvan (synbiotica). Ook het eten van veel vezelrijke voeding zoals groente, fruit en volkoren producten lijkt positieve effecten op het darmmicrobioom te hebben. Dat een gezonde microbioomsamenstelling een gunstig effect heeft op het immuunsysteem, is bijvoorbeeld aangetoond bij kinderen met allergisch eczeem.

Veertig procent van de baby's met eczeem ontwikkelt later astmatische klachten. Dat wordt ook wel 'de allergische mars' genoemd. Onder andere uit proefdieronderzoek is duidelijk geworden dat

Onze bacteriën, schimmels en virussen

Er wordt veel onderzoek gedaan aan bacteriën op en in het menselijk lichaam, zoals in de neus, mond, huid, maag, darmen, vagina en longen. Inmiddels ook verkennend aan schimmels en virussen. De taartdiagrammen geven de relatieve hoeveelheden van de soorten op een lichaamsplek. Voor de bacteriën worden de zes meest voorkomende fyla weergegeven: *Actinobacteriën, Bacteroidetes, Cyanobacteriën, Firmicutes, Fusobacterië and Proteobacteriën*. Wat betreft de schimmels zijn de meest prominente genera: *Aspergillus*, *Candida*, *Cladrosporium*, *Malassezia* and *Saccharomyces*. De virussen zijn eenvoudig verdeeld in bacteriofagen en andere virussen.



voeding met synbiotica een allergische reactie in zowel de huid als de longen kan verminderen. *IgE* is een stofje uit het immuunsysteem dat in grotere hoeveelheden in bloed voorkomt als er sprake is van een allergische reactie. Er zijn aanwijzingen dat in jonge kinderen met een verhoogde hoeveelheid *IgE* in hun bloed, flesvoeding met synbiotica de ernst van het eczeem kan verlichten. Bovendien lijkt het erop dat deze kinderen een jaar na de behandeling minder vaak last hebben van 'piepende ademhaling' een voorteken van astma. We weten dat moedermelk de beste bescherming tegen allergische aandoeningen geeft. In het geval van baby's met allergische klachten die flesvoeding krijgen, zou deze synbiotica mogelijk de symptomen van allergie kunnen verminderen alsmede de allergische mars naar andere allergische klachten kunnen voorkomen.

Studieresultaten met pro- en prebiotica zijn echter lang niet altijd eenduidig. Mensen verschillen onderling sterk van elkaar, gezondheid wordt door veel factoren bepaald en de effecten van microbioommanipulatie zijn vaak subtiel. Wel is duidelijk dat wat er in het vroege leven gebeurt, van invloed is op de gezondheid op lange termijn. De basis voor dit ecosysteem ontstaat immers in de eerste maanden van ons leven. De eerste duizend dagen van het leven wordt daarom gezien als een cruciale periode waarbinnen het darmmicrobioom met gezonde voeding de goede kant op kan bewegen. Dus ook voor ons darmmicrobioom lijkt te gelden 'een goed begin, is het halve werk'.

Er zijn meer dan 1000 verschillende soorten mond-bacteriën

Een mondvol microbieel leven

PROF.DR. IR. BART KEIJSER

Het microbiële leven van tandplak werd al in de zeventiende eeuw waargenomen en beschreven door de Delftenaar Antoni van Leeuwenhoek. In zijn eigen tandplak, dat hij beschreef als: '*een witte materie, die so dik is, alsof het beslagen meel was*', zag hij door zijn eenvoudige microscoop bewegende 'diertjes' in verschillende vormen, kleiner dan hij ooit had gezien. Sommige beestjes bewogen als een snoek door het water. De beschrijving door van Leeuwenhoek paste in het toen gangbare idee van de tandworm. Een organisme dat beginnend bij de tanden een lichaam van binnenuit opeet en waarvan men dacht het te kunnen bestrijden door flink te roken. Het heeft tot in de negentiende eeuw geduurd, de tijd van Louis Pasteur en Robert Koch, voordat de microbiële wereld bredere erkenning kreeg.

Een mond vol

Er zijn op dit moment iets meer dan 1000 verschillende soorten mondbacteriën beschreven. Een nog veel groter aantal is gedetecteerd met DNA-technieken, maar die zijn nog niet gekweekt of bestudeerd in het laboratorium. In de mondholte komen naast bacteriën ook schimmels, gisten en eencellige diertjes voor. Er wordt geschat dat een individu ongeveer een miljard microbiële cellen in de mond heeft en ongeveer 200-300 verschillende soorten organismen (in hoofdzaak bacteriën).

De mond is in biologisch opzicht een heel complex systeem. Het is de enige plek in ons lichaam waar botmateriaal – onze tanden en kiezen – door de huid heen steken. Deze zijn nodig om voedsel te vermalen en te mengen met speeksel. Speeksel bevat verschillende enzymen die belangrijk zijn voor de vertering. Speeksel zorgt verder voor bevochtiging van de mondholte en vormt een essentieel onderdeel in onze natuurlijke verdedi-

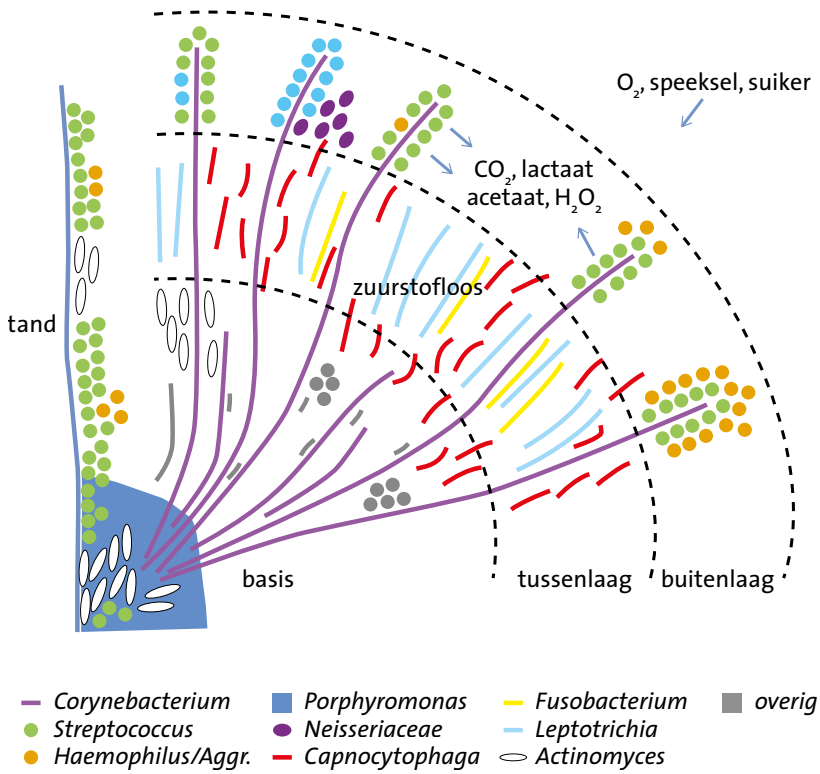
ging tegen infecties. Per dag slikken we ongeveer een liter speeksel door.

Vastplakken om te overleven

Om niet met voedsel en speeksel mee doorgeslikt te worden is het voor micro-organismen in de mondholte van essentieel belang om stevig aan een oppervlak te hechten. Dat kan aan het oppervlak van tanden en kiezen, maar ook aan de zachte weefsels van de wang, gehemelte, tandvlees en de tong.

De zachte weefsels zijn voorzien van een slijmlaag (mucus), een gelachtige laag, opgebouwd uit grote eiwit-koolhydraatnetwerken. Het bovenste deel van deze laag wordt constant ververst waardoor aangehechte micro-organismen weer losraken. Het onderste deel van de slijmlaag is semipermeabel en laat kleine moleculen door, maar grotere deeltjes, virussen en micro-organismen niet. Op deze manier voorkomt de gastheer direct contact met micro-organismen in de mondholte. Slijm heeft een belangrijke rol in het microbiële ecosysteem van de mond. Naast een aanhechtingsplaats biedt het ook een voedingsbron voor veel micro-organismen.

Bacteriën hechten selectief aan specifieke eiwitten uit speeksel die op het tandoppervlak zitten, de zogenaamde *pellicle*laag. Bacteriën die als eerste aanhechten vormen zelf ook weer aanhechtingsplaats voor andere bacteriesoorten, en zo verder. Hierbij vormen de bacteriën een zogenaamde biofilm. Dit is een laagje van veel verschillende microbiële cellen, ingebed in een zelfgeproduceerde matrix van koolhydraten, eiwitten en DNA. Deze zelfgeproduceerde extracellulaire matrix omhult, stabiliseert en beschermt de biofilm. Het vormen van een biofilm opgebouwd uit verschillende bacteriesoorten heeft zo zijn voordelen. Zo kunnen bacteriën elkaar ondersteunen bij groei, beschermen tegen stress (door zuur, zuurstof en antimicrobiële stoffen) en samenwerken bij de afbraak



Model van de microbiële opbouw van tandplak. De filamenteuze *Corynebacterium* (roze) binden aan een bestaande biofilm met *Streptococcus* (groen) en *Actinomyces* (wit) op het tandoppervlak. Aan de losse uiteinden van *Corynebacterium* vormen zich een soort maïskolfstructuren doordat bolvormige bacteriën zoals *Streptococcus* en *Porphyromonas* (blauw) de uiteinden omringen en andere bacteriën zoals Haemophilus / Aggregatibacter weer aan Streptococcus hechten. De Streptokokken (groen) zorgen voor een micro-omgeving in de tussenlaag die rijk is aan CO_2, lactaat en acetaat, en peroxide bevat maar arm is aan zuurstof. De filamenteuze *Fusobacterium* (geel) en *Leptotrichia* (lichtblauw) vermenigvuldigen goed bij deze lage zuurstofconcentratie en hoog CO_2-gehalte in de tussenlaag, net als *Capnocytophaga* (rood).

De luchtwegen zijn ook bevolkt met bacteriën

PROF. DR. DEBBY BOGAERT EN DR. IR. ASTRID VAN DE GRAAF

Hoewel men altijd dacht dat de longen vrijwel steriel waren, hebben studies de afgelopen tien jaar het tegendeel bewezen. Het longmicrobioom is wel dun bevolkt; ongeveer duizend keer minder dan het mondmicrobioom, en een miljoen tot miljard keer minder dan het microbioom van de darm.
Dit komt met name door de functie van de luchtwegen, en de ingebouwde beschermingsmechanismen die de longen hebben tegen infectie en invasie, zoals de werking van trilhaarcellen en de hoestreflex.
Bij elke ademtocht staat het slijmoppervlak van de luchtwegen via de neus en de mond, via de keel tot aan de longen in contact met de buitenwereld, waar het wemelt van microben. De neus-en-keelholte herbergen dan ook een zeer diverse bacteriële gemeenschap, waaronder commensalen en potentiële ziekteverwekkers. De microben in de bovenste luchtweg en de longen vertonen veel overeenkomst met het mondmicrobioom.

Geboortewijze en borstvoeding

De wijze van geboorte is voor de eerste ontwikkeling van het microbioom in de luchtwegen even bepalend als voor de darm en huid. Bij een vaginale geboorte komen de eerste bacteriën in de luchtwegen overeen met het vaginale en darmmicrobioom van de moeder. Kinderen geboren met een keizersnede komen aanvankelijk voornamelijk in contact met huidbacteriën, en dat zijn dan ook de eerste bacteriën die je tegenkomt in de luchtwegen van deze kinderen. Ook het geven van borst- of flesvoeding beïnvloedt in de eerste fase van het leven de ontwikkeling van het luchtwegmicrobioom. Bij de zuigelingen die borstvoeding krijgen, komen vroeg in het leven minder ziekmakende bacteriën voor en deze baby's lijken uiteindelijk ook minder luchtweginfecties te vertonen, alhoewel het nog onduidelijk is of dit oorzakelijk met elkaar verbonden is.

Infecties bij kinderen

Luchtweginfecties als verkoudheid maar ook oorontstekingen zijn één van de meest voorkomende gezondheidsproblemen bij jonge kinderen. Luchtweginfecties worden vaak veroorzaakt door virussen en bacteriën, waaronder *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* en *Staphylococcus aureus,* die zich nestelen in de neus en keel.
Het gebruik van antibiotica veroorzaakt een afname van gunstige commensalen in het luchtwegmicrobioom en lijkt daarmee 'ruimte' te creëren voor ziekmakende bacteriën. Dit wordt op zichzelf weer in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van acute infecties en chronische problemen zoals astma. Virale infecties gaan vaak vooraf aan een bacteriële infectie en kunnen, net als bij antibioticagebruik, leiden tot verstoring van het microbioom in de luchtwegen en zo bijdragen aan kolonisatie en overgroei van potentiële ziekteverwekkers. Hierdoor ontstaat een verhoogd risico op de ontwikkeling van ademhalingsziekten als astma op latere leeftijd.



Heel lang werd gedacht dat de longen vrijwel steriel waren.

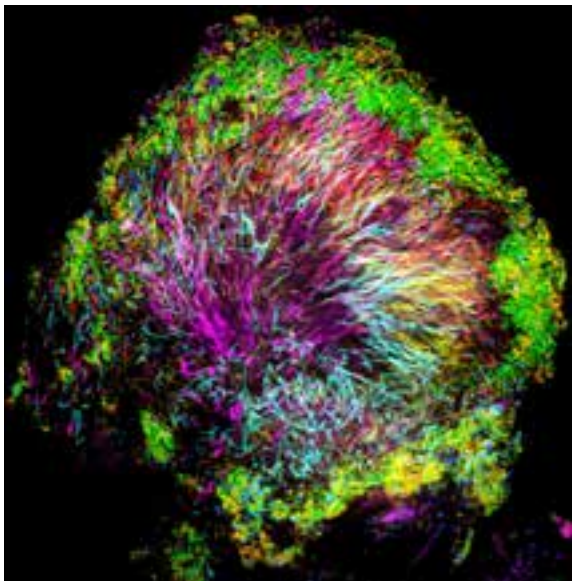
Verstoring luchtwegmicrobioom bij volwassenen

Acute en chronische luchtweginfecties zijn ook een zeer groot gezondheidsprobleem bij volwassenen en ouderen. Recent onderzoek toont aan dat ook hier de overgroei van ziekmakende bacteriën geassocieerd lijkt met een minder divers luchtwegmicrobioom en afwezigheid van sommige commensale soorten. De combinatie van afwezige, commensale bacteriesoorten met overgroei van potentieel ziekmakende bacteriën lijkt mogelijk een rol te spelen bij verergering van klachten van chronische luchtwegziekten zoals astma en COPD. Ook hier moet nog verder onderzocht worden wat oorzaak en gevolg is, met andere woorden veroorzaakt de chronische ontstekingsreactie een verstoring van het microbioom of vice versa. Verder lijken antibiotica ook een rol te spelen in het verminderen van de diversiteit en verstoring van het microbiële evenwicht in de luchtwegen bij ouderen.
Het bestuderen van het luchtwegmicrobioom in relatie tot het risico op luchtwegproblemen is nog een relatief jong onderzoeksgebied. Studies naar het effect van geboortewijze, omgevingsfactoren, type voedsel, antibiotica en vaccins kunnen een basis leggen voor nieuwe manieren om luchtwegproblemen te voorkomen en te behandelen.

van voedingsstoffen als complexe koolhydraten of eiwitten. Ook kunnen er in de biofilm delen ontstaan waar het zuurstofniveau zo laag is dat er anaerobe micro-organismen kunnen groeien.

Verval en bederf

Mondbacteriën zijn betrokken bij de vorming van gaatjes (cariës) en tandvleesontsteking (parodontitis). Bij cariës is er sprake van afbraak van tandglazuur en tandbeen als gevolg van zuurvorming door bacteriën. Bij omzetting van suikers en andere koolhydraten kunnen bacteriesoorten zoals streptokokken en lactobacillen, zuren vormen als lactaat en acetaat. De vorming van zuren leidt tot verlaging van de zuurgraad waardoor het tandglazuur en tandbeen, hoofdzakelijk opgebouwd uit calciumfosfaat, oplost. Speeksel kan verlies aan tandbeen (demineralisatie) tegengegaan door het zuur te neutraliseren. Daarnaast is speeksel oververzadigd met calcium en kan het bij neutrale pH herstel van de glazuurlaag bevorderen (remineralisatie). Helaas verloopt het herstel van tandbeen langzamer dan de afbraak. Hierdoor kunnen er



De ruimtelijke organisatie van tandplak, georganiseerd rond draadvormige corynebacteriën (roze).

door bijvoorbeeld frequent eten of drinken van suikerhoudende dranken gaatjes ontstaan. Ook kunnen er veranderingen ontstaan in het microbiële ecosysteem, waardoor er meer organismen voorkomen die suikers omzetten in zuren.

Ook bij tandvleesontsteking vervullen aangehechte bacteriën een hoofdrol. Bij milde vormen van tandvleesontsteking (gingivitis) treedt alleen bloeding en zwelling op. Ernstiger wordt het als er ook verlies van kaakbot optreedt (parodontitis) nadat bacteriën zich dieper in de ruimte tussen tand en tandvlees nestelen (tandpockets). Bacteriën betrokken bij tandvleesontsteking lijken een voorkeur te hebben voor eiwit en aminozuren. Verder zijn ze in staat om ons immuunsysteem te omzeilen. Zo bezit de bacterie *Porphyromonas gingivalis* verschillende eiwitsplitsende enzymen (proteases) die antistoffen (immunoglobulines) kapot knippen. Ook kunnen bacteriën zich inkapselen en zo herkenning door immuuncellen bemoeilijken. Bovendien lijkt de activering van ons immuunsysteem bij te dragen aan het verval. Botafbraak wordt voornamelijk veroorzaakt door de lichaamseigen afweerreactie tegen de bacteriën (onder andere Interleukine 1), die ook het steunweefsel van de tand aantast. Door het verlies van dit steunweefsel kan de biofilm zich weer dieper in de tandpocket verder ontwikkelen.

Het verwijderen van tandplak door poetsen, flossen of stokeren, werkt preventief tegen cariës en tandvleesontsteking. Ook heeft de introductie van fluoride in tandpasta geleid tot een enorme afname van tandbederf. Fluoride versterkt het tandbeen, vertraagt demineralisatie en versnelt remineralisatie.

Bacteriën en gezondheid

Of micro-organismen in de mond ook een positieve bijdrage leveren aan onze gezondheid, en net als het darmmicrobioom, een integraal onderdeel uitmaken van onze fysiologie, is niet bekend. Een uitzondering hierop vormt de rol van mondbacteriën bij bloeddrukregulatie. Stikstofmonoxide (NO) is een belangrijk molecuul in ons lichaam en onder andere betrokken bij regulatie van onze bloeddruk. Deze stof kan ook worden gemaakt uit nitraat in ons voedsel. Nitraat zit in veel verschillende voedingsmiddelen, waaronder bietjes en spinazie. De mens kan niet zelf nitraat omzetten, maar voor veel bacteriën is dat een fluitje van een cent. Recente studies hebben aangetoond dat mondbacteriën hiervoor verantwoordelijk zijn. Nitraat uit voeding komt via de maag en dunne darm in het bloed en wordt verzameld en geconcentreerd in de speekselklieren en uitgescheiden via het speeksel. In de mond wordt het nitraat door onder andere de bacteriesoort Veillonella omgezet in nitriet. Ons lichaam zet het verder om in stikstofmonoxide. Gebruik van sterke antimicrobiële mondspoelmiddelen blijkt direct tot verstoring van de nitraat-nitrietomzetting te leiden, en zelfs te resulteren in bloeddrukverhoging.

De mogelijke positieve effecten van orale micro-organismen aan onze fysiologie zijn fascinerend. Net als het mysterie waarom mensen uit verschillende delen van de wereld een grote overlap vertonen in de soorten mondbacteriën, ongeacht wat mensen eten of hoe ze leven.

Nieuwe analysemethoden hebben onderzoekers de afgelopen jaren in staat gesteld om tot in ongekend detail de microbiële wereld in de mondholte te beschrijven. Het heeft onder andere meer inzichten gebracht over het ontstaan van mondziekten. Deze nieuwe inzichten bieden mogelijkheden voor vroege opsporing en behandeling van (mond) ziekten, en betere en meer efficiënte manieren om deze ziekten te voorkomen.

Bacteriën in je mond reguleren je bloeddruk

De dunne en dikke darm: leven in de brouwerij

PROF. DR. MICHIEL KLEEREBEZEM EN DR. ERWIN ZOETENDAL

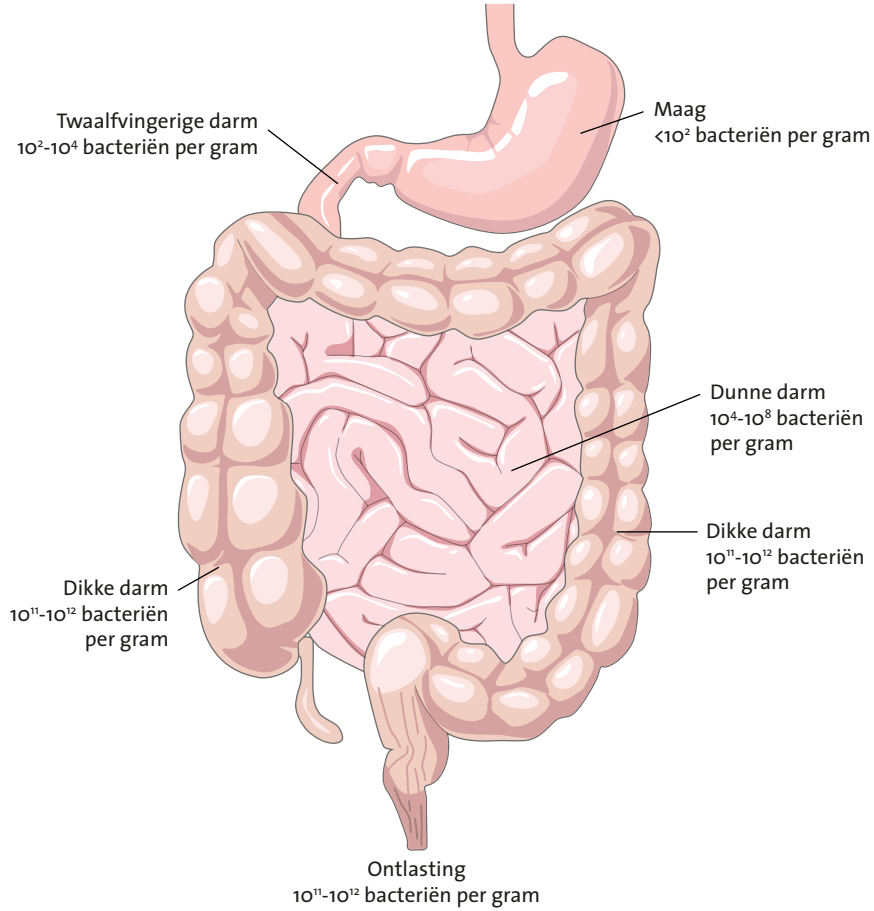
De bacteriën in onze darmen leveren een belangrijke bijdrage aan de vertering van ons voedsel en produceren daarbij een aantal essentiële voedingsstoffen. Onze spijsvertering heeft dus veel baat bij een goed functionerend microbioom. Dat begint al bij de mond waar speekselenzymen zetmeel uit het voedsel afbreken. Via de slokdarm komt het vermalen voedsel in de maag, die heel zuur is door uitscheiding van zoutzuur. De pH is ongeveer 2,5. Dit doodt het overgrote deel van de bacteriën in ons voedsel. Na enkele minuten tot enkele uren gaat het voedsel naar de dunne darm.

Hoewel er maar weinig bacteriën de maag overleven, gedijen sommige bacteriën juist goed in zure omstandigheden, zoals de veroorzaker van de maagzweer *Helicobacter pylori*.

Afbreken en absorberen

De dunne darm van de mens, circa 6 tot 7 meter lang, verteert en absorbeert het overgrote deel van de belangrijkste voedingsstoffen uit ons eten. Daar heeft het 3 tot 10 uur de tijd voor. Om dit proces efficiënt te laten verlopen heeft de dunne darm een heel groot oppervlak van ongeveer 200 m^2 (een tennisveld) dat in nauw contact staat met de darminhoud die steeds meer bacteriën bevat naarmate het de dikke darm nadert.

In het eerste deel van de dunne darm, de twaalfvingerige darm (25 centimeter lang), wordt de zure maaginhoud geneutraliseerd door de uitscheiding van bicarbonaat (HCO_3^-), en de pH stijgt naar ongeveer 7. De alvleesklier levert verteringsenzymen en de lever en galblaas leveren gal af aan de darminhoud. Die gal emulgeert het vet uit ons voedsel en de enzymen knippen koolhydraten en eiwitten in kleine stukjes zodat deze opgenomen kunnen worden.



Het menselijke spijsverteringstelsel is bevolkt door grote aantallen bacteriën.

Na de veldslag in de maag en door de hoge concentratie aan gal en enzymen, zijn in de twaalfvingerige darm maar weinig bacteriën aanwezig, zo'n 100 tot 1000 bacteriecellen per milliliter darminhoud. De 'nuchtere darm', zo'n 2,5 meter lang, absorbeert het leeuwendeel van de vrijgemaakte suikers, vetzuren en aminozuren uit de darminhoud. In dit deel neemt door groei van de bacteriën hun dichtheid toe tot zo'n honderdduizend tot een miljoen bacteriën per milliliter darminhoud. Het laatste deel, de kronkeldarm van 3,5 meter, absor-

beert de resterende voedingsstoffen. Hier groeit de bacteriepopulatie verder uit tot ongeveer honderd miljoen bacteriën per milliliter darminhoud. Hier wordt ook de gal weer opgenomen en teruggeleid via de lever naar de twaalfvingerige darm.

Competitie en samenwerken

De bacteriën in onze dunne darm leven wat betreft de beschikbare voedingsstoffen in competitie met onze dunne darm. Daar staat tegenover dat het dunnedarmmicrobioom ook bijdraagt aan de vertering van ons voedsel omdat ze enzymen produceren die zetmeel, eiwitten en vetten kunnen afbreken. Bovendien kunnen sommige bacteriën essentiële voedingsstoffen voor ons maken, zoals vitamine B11 (foliumzuur) of vitamine B12 (cobalamine) en dragen daarmee bij aan de vitaminevoorziening. Er zijn enkele tientallen bacteriegeslachten (genera) aanwezig in de dunne darm en dat is veel minder dan de honderden die we aantreffen in de dikke darm. Typische dunnedarm-bacteriegeslachten zijn *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Bacteroides*, *Heamophilus* en *Clostridium*.

De dunnedarmbacteriën zijn voor een deel fysiek verbonden met het darmslijmvlies en er vindt een uitvoerige moleculaire conversatie plaats tussen de bacteriën en de slijmvliescellen. Deze interactie beïnvloedt niet alleen het metabolisme, maar ook het immuunsysteem en de hormoonhuishouding en speelt daarmee een belangrijke rol in de gezondheid. Toch weten we betrekkelijk weinig van het microbioom van de menselijke dunne darm, vooral omdat het heel erg lastig is om dit deel van het maagdarmkanaal te bemonsteren anders dan met lange slangen en belastende invasieve technieken.

De alleseters aan zet

In de dikke darm (1,5 meter) worden de resterende voedselbestanddelen door bacteriën afgebroken.



Onze poep bevat naast veel vocht (ca. 75%) ook heel veel dode en levende bacteriën.

Verder wint de dikke darm water, voedingszouten en mineralen uit de darminhoud terug om onze vocht- en zoutbalans op peil te houden. Naast de resterende voedselbestanddelen gebruikt het dikkedarmmicrobioom de darmslijmlaag als voedingsbron.

Het is in de dikke darm enorm druk; er bevinden zich wel duizend-miljard bacteriën per gram darminhoud. Opvallend is dat meer dan 90% van die bacteriën behoort tot slechts twee grotere bacteriële groepen (fyla), namelijk de *Bacteroidetes* en de *Firmicutes*, terwijl er op onze aardbol meer dan 50 verschillende fyla aanwezig zijn. Naast deze dominante groepen komen er nog verscheidene andere fyla voor in het dikkedarmmicrobioom, maar wel in veel kleinere aantallen, zoals de *Actinobacteria*, *Verrumicrobia* en *Proteobacteria*. Binnen die verschillende groepen zijn honderden verschillende bacteriesoorten (species) aanwezig die met elkaar een complex microbieel ecosysteem vormen.

Omdat voedsel veel langer in de dikke darm verblijft – variërend van 16 uur tot wel drie dagen – hebben de bacteriën ruim de tijd om de onverteerde voedselbestanddelen verder af te breken en te groeien. Vandaar dat ze ook zulke indrukwekkende dichtheden kunnen bereiken. Doordat de inhoud van de dikke darm vrij is van zuurstof vinden die omzettingen plaats door fermentatie. Hierbij ontstaan nuttige korteketenvetzuren, zoals azijnzuur, propionzuur en boterzuur als afvalproduct. De slijmvliescellen in de dikke darm nemen die afvalproducten op en gebruiken het als voedingsstof. Boterzuur is zelfs de belangrijkste brandstof van de darmepitheelcellen.

Meten aan poepverschillen

Uiteindelijk belanden alle bacteriën van de dikke darm in de ontlasting. Aangezien poep een makkelijk te verkrijgen materiaal is, is er erg veel onderzoek gedaan aan de bacteriële samenstelling,

Bacterievirussen en het darmmicrobioom

PROF. DR. WIEL HOEKSTRA

Overal waar bacteriën voorkomen, zijn bacterievirussen te vinden. Dat geldt voor het milieu en ook voor onze darmen. Een bacterievirus is niet gevaarlijk voor mensen. Het valt alleen bacteriën aan, en dat heel specifiek: elke bacteriesoort heeft zijn eigen virus(sen).
Bacterievirussen, ook wel bacteriofagen of kortweg fagen genoemd, gaan heel specifieke interacties aan met bacteriën. Die leiden óf tot directe dood van de bacterie (lysis), doordat het virus zich snel vermeerdert ten koste van de groeiende gastheer, óf tot indirecte dood doordat het bacterievirus zich tijdelijk vestigt in de bacterie (lysogenie) en later alsnog toeslaat.



Over de rol van bacterievirussen in het milieu wordt langzaam meer duidelijk. Zo heeft men bij het bestuderen van bacteriepopulaties in de zee gevonden dat die populaties onder andere door de activiteit van bacterievirussen min of meer gestabiliseerd worden. De kennis van darmbacteriofagen is echter nog zeer beperkt en het merendeel van de fagen is onbekend.
Microbiologen uit de Verenigde Staten en Wageningen vonden recentelijk bij gezonde mensen in de darm een fageoom (het geheel aan bacteriofagen) dat afweek van dat bij mensen met een darmaandoening.
De grote vraag is: wat voor rol spelen bacterievirussen in de darm? Zorgen ze misschien voor een 'gezond' microbioom door bijvoorbeeld snelle groeiers aan te pakken, *het kill the winner* model?
Om de dynamiek en de functionaliteit van het darmmicrobioom te begrijpen, moeten we dus ook bedacht zijn op de interactie van bacteriën met bacterievirussen. Gloort er misschien een faagtherapie voor een verstoord darmmicrobioom aan de horizon?

Bacteriofagen (hoekige bolletjes op een steeltje) landen op een bacterie (deels zichtbaar als een halve bol) en injecteren hun DNA.

of eigenlijk dus aan het microbioom van de dikke darm. Zo weten we dat de samenstelling van het poepmicrobioom sterk verschilt per persoon, maar in volwassenen wel vrij stabiel is over een langere tijd. Ondanks die persoonlijke variatie lijkt het toch mogelijk om mensen in te delen in een drietal groepen, de zogenaamde enterotypes, aan de hand van de samenstelling van hun poepmicrobioom. Naast bloedgroepen bestaan er dus ook 'poepgroepen'.

Ondanks de genoemde stabiliteit zijn er veel externe factoren die de samenstelling van het microbioom kunnen beïnvloeden, bijvoorbeeld de samenstelling van ons voedsel, of het gebruik van antibiotica en andere medicatie. Veel onderzoek heeft zich gericht op de verschillen in samenstelling van het microbioom in zieke mensen ten opzichte van gezonde mensen. Het is op zich niet vreemd dat er bij patiënten met darmziekten zoals de ziekte van Crohn of darmkanker verschillen in het microbioom gevonden worden. Ook bij patienten met metabole afwijkingen en ziekten zoals vetzucht (obesitas) of suikerziekte (diabetes) is dit te verwachten omdat de darm een sleutelrol speelt in de spijsvertering. Verbazingwekkender zijn de verschillen in microbiomen die gevonden worden bij mensen met geheel andere problemen zoals luchtwegallergieën of degeneratieve hersenziekten, die in eerste instantie niets te maken lijken te hebben met hun darmfunctie. Deze observaties suggereren dat het microbioom van invloed kan zijn op dit soort ziekten, maar of een afwijkend microbioom de oorzaak of het gevolg is van de ziekte, die vraag blijft vooralsnog in veel gevallen onbeantwoord.

Voor microbiologen en ook voor darmspecialisten en andere medici zijn het spannende tijden. Door het eten van vezelrijk voedsel kun je de bewoners van de dikke darm stimuleren, en door het eten van producten met probiotica kun je het microbioom van de dunne darm sterk beïnvloeden

Handen wassen?

Handhygiëne wordt beschouwd als de belangrijkste maatregel om het risico van overdracht van micro-organismen van medewerkers in de gezondheidszorg naar patiënten te verminderen. Met desinfecterende zepen en/of alcohol kunnen snel de aanwezige bewoners en passanten op de handen worden gereduceerd. Een nadeel is echter dat door veelvuldig gebruik de huid uitdroogt en de huidbarrière verstoord wordt. Handeczeem is daarom een van de meest voorkomende beroepsgerelateerde aandoeningen in de zorgsector. Aanwezige bacteriën die onder normale omstandigheden (intacte barrière) niet pathogeen zijn kunnen mogelijk ziekteverwekkend worden als de huid is beschadigd door intensief gebruik van desinfectiemiddelen.



omdat daar van nature immers veel minder bacteriën aanwezig zijn. Wie weet zien we binnenkort al gezondheidsbenaderingen of speciale diëten die erop gericht zijn om onze relatie met ons microbioom in ons voordeel te sturen.

De huidbewoners

DR. PATRICK ZEEUWEN

De huid is ons grootste orgaan en vormt een beschermende laag tussen de rest van ons lichaam en de omgeving waarin we leven. De huid speelt daarom een belangrijke rol bij het voorkomen van infecties en opname van toxische stoffen. Wanneer er iets mis is met de beschermende werking van de huid (wond of aandoening) heeft dat vaak ook invloed op allerlei processen in het hele lichaam, zoals de stofwisseling en het immuunsysteem. De ontwikkeling van verschillende huidaandoeningen wordt al lange tijd in verband gebracht met veranderingen in samenstelling van het aanwezige huidmicrobioom. Een beter zicht op de samenstelling én de functie van deze micro-organismen op ons lichaam kan leiden tot een meer effectieve manier om ziekten te diagnosticeren, te behandelen en zo mogelijk te voorkomen.

Voor de geboorte is de huid nog vrij van micro-organismen. Snel na de geboorte wordt de buitenste laag, de dode hoornlaag, gekoloniseerd door micro-organismen uit de omgeving die zich dan vlot ontwikkelen tot een complex microbieel ecosysteem. Alle micro-organismen op alle afzonderlijke huidoppervlakken bij elkaar vormen het huidmicrobioom. Hieronder verstaan we bacteriën, bacteriofagen, virussen, schimmels, gisten en wat grotere diertjes zoals mijten. In totaal zijn dat er gemiddeld één miljoen, bestaande uit meer dan honderd verschillende ‘bewoners en passanten’, die elke vierkante centimeter van onze huid bezetten. De passanten zijn micro-organismen uit onze leefomgeving die zich maar tijdelijk op de huid vestigen, terwijl de bewoners beschouwd worden als normale (commensale) micro-organismen die permanent op onze huid aanwezig zijn.

De diversiteit van deze micro-organismen ver-

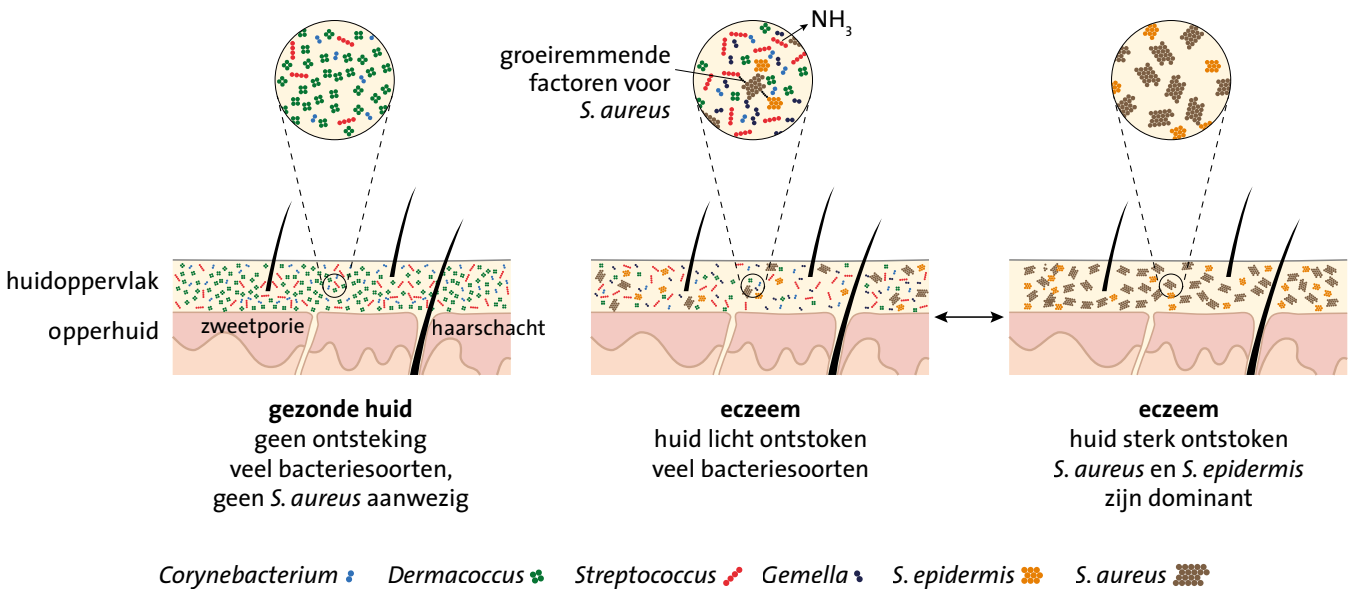
schilt per locatie op het lichaam, en is afhankelijk van de daar heersende zuurtegraad, vochtigheid, en zout- en talggehalte. Ook intrinsieke factoren zoals genetische achtergrond, leeftijd en geslacht, en externe individu-afhankelijke factoren zoals beroep, levensstijl, leefomgeving en het gebruik van antibiotica en cosmetica, zijn bepalend voor de samenstelling van het huidmicrobioom.

Een gezond huidmicrobioom

Een goed huidmicrobioom is belangrijk voor onze gezondheid. Het voorkomt de kolonisatie van potentiële pathogene micro-organismen, en moduleert en onderhoudt tevens het aangeboren immuunsysteem van de huid. Recentelijk hebben studies, die gebruik maakten van de nieuwste sequentieanalyse–technologieën, laten zien dat de bacteriële diversiteit en hoeveelheid hoofdzakelijk afhangt van de locatie op het lichaam en dat de populatie aan organismen op die locatie redelijk stabiel blijft in de tijd. Ook bleek dat er een aanzienlijk grotere diversiteit aan bacteriën op onze huid leeft dan werd verondersteld op basis van *in vitro* kweekexperimenten.

Het huidmicrobioom van gezonde individuen kan grofweg worden onderverdeeld in vier verschillende bacteriële groepen (fyla): *Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria en Bacteroidetes*. Verder zijn specifieke bacteriesoorten (genera) verbonden met vochtige, droge en talgrijke delen van de huid. Zo koloniseert bijvoorbeeld de huidbacterie *Staphylococcus* graag de vochtige gedeelten van ons lichaam zoals de oksel en de binnenkant van de elleboog en knieholte, terwijl de 'acnebacterie' *Propionibacterium acnes* in grote hoeveelheden voorkomt op talgrijke huidoppervlakken zoals het voorhoofd en de rug. De droge gebieden van de huid, zoals de onderarm, de onderrug en delen van de hand, worden door micro-organismen met de grootste diversiteit gekoloniseerd, terwijl de absolute aantallen er het laagst zijn. Verder verschilt het huidmicrobioom tussen mensen onderling aanzienlijk. De exacte factoren die dat bepalen zijn niet bekend, maar dat de kwaliteit van de huidbarrière en de

Het huidmicrobioom van gezonde mensen vergeleken met patiënten die atopische eczeem hebben. Een gezonde huid (links) wordt gekenmerkt door een zeer gevarieerde microbiële gemeenschap met veel *Dermacoccus*-bacteriën. Bacteriën geassocieerd met eczeem brengen genen tot expressie om te overleven onder droge omstandigheden en ammoniakproductie waardoor de zuurgraad verandert.



aangeboren immuunrespons een grote rol spelen is zeer waarschijnlijk.

Verstoring van het huidmicrobioom

Onder normale omstandigheden leeft onze huid vredig en in goede harmonie met haar commensale bacteriën. Verstoring van deze evenwichtige relatie (homeostase) heet 'dysbiose'. Deze verstoring kan het resultaat zijn van een veranderde bacteriesamenstelling, een verstoorde immuunrespons, of beide. Dit zou een drijvende factor kunnen zijn in de ontwikkeling van ontstekingsziekten van de huid zoals eczeem en psoriasis. Daarmee kan het (huid)microbioom een oorzakelijke rol spelen in zowel het behoud van gezondheid als het ontstaan van eventuele ziekte. Recentelijk werd aangetoond dat eczeempatiënten op hun gezonde huid fundamenteel verschillende microbiële populaties hebben in vergelijking met gezonde mensen. De gezonde huid van eczeempatiënten blijkt verrijkt te zijn met *Streptococcus* en *Gemella*-bacteriën terwijl *Dermacoccus* species verminderd aanwezig zijn. Verder onderzoek liet zien dat de eczeem geassocieerde bacteriën verschillende ontsteking- en immuunreacties uitlokken, en dat eczeempatiënten ook andere eukaryote (schimmels) huidbewoners en virussen hebben. Dit alles lijkt een milieu te scheppen dat, bij opvlamming van eczeem bij de patiënt, kolonisatie en infectie van stafylokokken (onder andere *S. aureus*) mogelijk maakt.

Het zal daarom van groot belang zijn om bij ziekte de normale commensale bacteriepopulatie te herstellen zonder gebruik te maken van breedspectrum-antibiotica die nuttige bacteriën om zeep helpen. Dit kan door het selectief doden van schadelijke pathogenen met smalspectrum antimicrobiële therapie, maar ook door het stimuleren van commensale en gunstige bacteriesoorten met pre- en probiotica, zodat kolonisatie door pathogenen door microbiële competitie wordt voorkomen en daarmee de ziekte minder kans maakt. Die competitie kan bijvoorbeeld worden gecreëerd door het ingrijpen in metabole routes die essentieel zijn voor interacties tussen micro-organismen en het immuunsysteem van de gastheer. Commensale bacteriën kunnen namelijk de beschikbaarheid of het gebruik van energiesubstraten sturen (bijvoorbeeld de oxidatie van glucose en vetzuren) die indirect invloed kunnen hebben op de ontwikkeling, homeostase en functie van immuuncellen. Een alternatief is de transplantatie van een gunstig huidmicrobioom, soortgelijk als de recente succesvolle 'poeptransplantaties' bij mensen met darmproblemen.

Bij eczeem en psoriasis is het huidmicrobioom heel anders dan bij een gezonde huid

Vaginale bacteriën en het penismicrobioom

PROF. DR. IR. SARAH LEBEER

Het vaginale microbioom is heel belangrijk voor de gezondheid van vrouwen, hun partners, maar zeker ook hun kinderen. Bij een normale bevalling en geboorte vormen de bacteriën uit de vagina van de moeder immers de eerste bacteriën die pasgeborenen gaan koloniseren zowel op de huid, als in de mond, darm en bovenste luchtwegen. De samenstelling van het microbioom zal in pasgeborenen snel veranderen en meer specifiek worden voor de verschillende lichaamsoppervlakten.

Gezonde zuurgraad

Vanaf de geboorte wordt de vagina gekoloniseerd, vooral door bacteriën uit het maagdarmstelsel via een natuurlijke migratie die onafhankelijk is van hygiëne. Om een bepaalde niche in ons lichaam goed te koloniseren moeten de bacteriën die er terecht komen daar ook goed kunnen overleven en groeien. Een van de belangrijkste factoren die bepaalt dat bepaalde bacteriën goed of net niet goed groeien in de vaginale niche is het oestrogeenniveau. Oestrogeen zorgt voor een stijging van de hoeveelheid aangemaakt glycogeen (een polymeer van glucose) in vaginale epitheelcellen, wat een verdikking van het vaginale epitheel veroorzaakt. Bij het afschilferen van de bovenste epitheellaag komt dit glycogeen vrij waardoor micro-organismen die goed groeien met glucose als koolstofbron, zoals lactobacillen, een selectief voordeel hebben om de vagina te koloniseren. Wanneer er geen zuurstof aanwezig is in de omgeving wordt dit glucose omgezet tot melkzuur (een proces dat ook fermentatie wordt genoemd). Dit levert een lage vaginale zuurtegraad op tussen pH 4-5. Aangezien dit bij gezonde vrouwen vaak het geval is, wordt dit ook beschouwd als indicator voor een goede vaginale gezondheid.



Tijdens het leven van een vrouw varieert het oestrogeenniveau, dit beïnvloedt de samenstelling van het vaginale microbioom.

Invloed van oestrogeen door de jaren heen

Door het leven van de vrouw heen verandert de productie van oestrogeen, en daardoor ook de samenstelling van het vaginale microbioom. De aanwezigheid van oestrogenen van de moeder bij pasgeborenen resulteert zelfs tijdelijk in een hoog glycogeenniveau, waardoor er tijdelijk meer lactobacillen aanwezig zijn. Door de snelle afbraak van deze oestrogenen en daling van het aantal lactobacillen, wordt het vaginale microbioom bij babymeisjes vanaf enkele maanden onder andere gekarakteriseerd door anaerobe bacteriën (die groeien in de afwezigheid van zuurstof) zoals *Bacteroides* en *Enterococcus faecalis*. Vanaf de puberteit gaan de eierstokken zelf oestrogenen produceren, waardoor de lactobacillen weer toenemen. Omdat het oestrogeenniveau ook varieert naargelang het stadium van de menstruatiecyclus, zorgt dit ook voor veranderingen in het vaginale microbioom op korte termijn. Ook tijdens de zwangerschap verandert het vaginale ecosysteem met een daling van het aantal bacteriesoorten, dus een daling in de diversiteit en een stijging in de genera *Bacteroides, Actinomycetes* en *Lactobacillus*. Vanaf de menopauze daalt het oestrogeenniveau opnieuw, waardoor er wederom vrij weinig lactobacillen aanwezig zijn. Hierdoor wordt de vaginale niche minder beschermd waardoor vrouwen in de menopauze gevoeliger kunnen zijn voor infecties aan de urinewegen en vagina. Een gezond *Lactobacillus*-gedomineerde microbioom kan echter hersteld worden door middel van oestrogeentherapie, waardoor de gevoeligheid voor infecties verminderd kan worden

Melkzuurbacteriën domineren de vagina

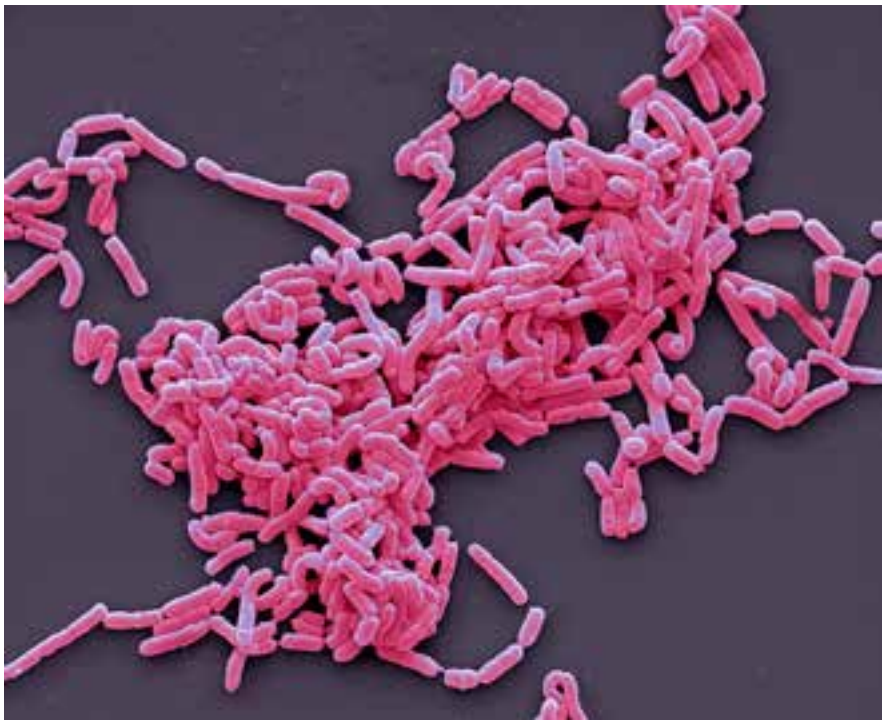
Bij de grote meerderheid van gezonde, vruchtbare vrouwen (vanaf de puberteit) wordt het vaginale microbioom dus gedomineerd door *Lactobacillus*-soorten. We weten al vrij lang dat *Lactobacillus*-bacteriën belangrijk zijn. Zo beschreef de Duitse gynaecoloog Albert Dőderlein reeds in 1892 op basis van microscopie de aanwezigheid van staafvormige bacteriën (bacillen) die belangrijk leken voor vaginale gezondheid. Microscopie blijft tot vandaag de dag nog steeds een belangrijke techniek voor de diagnose van verschillende vaginale aandoeningen.

> Een verstoord vaginaal microbioom kan urineweginfecties veroorzaken

Recent worden moleculaire technieken op basis van DNA meer en meer toegepast om een gedetailleerder beeld te krijgen van het vaginale microbioom. Deze technieken beschouwen immers de gehele microbiële gemeenschap en niet enkel de micro-organismen die in het laboratorium gekweekt kunnen worden. Er blijken minstens vijf verschillende types van vaginale microbiomen te bestaan, vergelijkbaar met de enterotypes in de darm. Deze indeling in types gebeurt voornamelijk op basis van de meest dominante soort. Dat kan *L. crispatus, L. gasseri, L. iners* of *L. jensenii* of meerdere niet-*Lactobacillus* soorten zijn bij gezonde vrouwen. Vele factoren hebben een belangrijke invloed op het vaginale ecosysteem zoals onder andere variaties in het oestrogeenniveau, etnische achtergrond, anticonceptie, seksuele gewoontes en het gebruik van antibiotica.

Verstoring van het vaginale microbioom

Het vaginale microbioom kan op verschillende manieren verstoord worden en uit balans raken, wat we dysbiose noemen. Terwijl bij candidose en trichomoniase één specifieke soort, respectievelijk de gist *Candida albicans* en de parasiet *Trichomonas vaginalis*, de vaginale niche zal overgroeien, worden bacteriële vaginose (BV) en aerobe vaginitis (AV) niet gekenmerkt door een specifieke dominante ziekteverwekkende soort. AV en BV vertonen enkele gelijkaardige symptomen, zoals een onaangenaam geurende vaginale afscheiding en het verdwijnen van lactobacillen, maar het zijn twee aparte aandoeningen met een verschillend ziektebeeld en verschillende vaginale microbiële



Melkzuurbacteriën ofwel lactobacillen.

gemeenschappen. Waar bij BV de vagina overgroeid wordt door anaeroben, zoals *Gardnerella vaginalis*, is het totale aantal bacteriën bij AV afgenomen, samengaand met een toename in aerobe species zoals Groep B Streptokokken. Bovendien ziet men bij BV eerder een milde ontsteking en een gezond vaginaal weefsel, terwijl AV gekenmerkt wordt door ontsteking en/of afschilfering van het vaginaal epitheel.

Naast de problematiek van deze aandoeningen zelf, wordt vaginale dysbiose ook geassocieerd met verschillende ernstige complicaties. Zo zou dysbiose een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties opleveren en het zwanger worden bemoeilijken. Daarnaast speelt het microbioom een belangrijke rol in de vatbaarheid voor verschillende urogenitale aandoeningen en seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA's). Zo zou bij dysbiose onze weerstand tegen herpes simplex virus type 2 (HSV-2) infectie (veroorzaakt genitale herpes), HIV en humaan papillomavirus (veroorzaakt genitale wratten) verminderd zijn. Andere belangrijke seksueel overdraagbare aandoeningen veroorzaakt door bacteriën zijn *Chlamydia*, gonorroe (*Neisseria gonorrhea*) en syfilis (*Treponema pallidum*). Momenteel zijn *Chlamydia*, genitale wratten, herpes genitalis, gonorroe, syfilis, hepatitis B en aids (veroorzaakt door het HIV virus) de meest voorkomende geslachtsziekten in Nederland en België.

Het microbioom van de penis

In vergelijking met de vagina is het microbioom van de penis veel minder onderzocht. Op de huid van de penis en de eikel komen verschillende bacteriën voor, die volgens recent onderzoek ook in verschillende types opgedeeld kunnen worden, vooral bij mannen met veel en weinig diverse bacteriën. Zo lijken typische huidbacteriën als *Corynebacterium* en *Staphylococcus* vooral voor te komen bij mannen van het 'lage-diversiteitstype'. Mannen van het 'hoge diversiteitstype' hebben vaker bacteriën die geassocieerd zijn met de bacteriële vaginose bij hun vrouwelijke partners, zoals *Prevotella* en *Porphyromonas*. Dit wijst er op dat de uitwisseling van bacteriën tijdens seksuele betrekkingen een belangrijke invloed kan hebben op de gezondheid van beide partners. Besnijding bij mannen reduceert het risico op heel wat virusinfecties zoals HIV, herpes simplex virus 2 (HSV-2) en het humane papillomavirus (HPV). De impact van besnijding op andere typische seksueel overdraagbare aandoeningen is veel minder eenduidig.

Micropia, de wereld van het microsc

DR. IR. ASTRID VAN DE GRAAF

Wat doe je wanneer je als ARTIS, ingesloten door woningen in het hartje van Amsterdam, wilt vernieuwen? Je organiseert een ontdekkingstocht in een voor het menselijke oog onzichtbare wereld, het domein van ontelbare fascinerende micro-organismen die onze aarde en ook ons lichaam bevolken. Natuureducatie hoeft tenslotte niet alleen met grote, bedreigde of aaibare diersoorten. Tweederde van het aantal soorten die op aarde leven is onzichtbaar.



De Kiss-o-meter: Wat gebeurt er tijdens een zoen? Afhankelijk van de zoenintensiteit krijgen bezoekers een waardering en meer informatie over bacteriën in de mond.

Het begon met een zoen

Als je het publiek iets wilt bijbrengen over de natuur, moet je ze de samenhang laten beleven tussen mens, dier, plant én micro-organisme, vond directeur Haig Balian, in 2003 aangetreden om de noodlijdende dierentuin nieuw leven in te blazen. Het idee voor een microzoo werd geplant door zijn verliefde puberende dochter. Want wat gebeurt er eigenlijk tijdens het zoenen? Wat wissel je nog meer uit dan speeksel? De mond is niet alleen de eerste tussenstop van voedsel voordat het je spijsverteringskanaal in verdwijnt, het zit ook vol met honderden verschillende bacteriën, en ook schimmels en virussen. Een complex ecosysteem dat samen met speeksel wisselt van eigenaar.

Voor het tonen van het onzichtbare leven op aarde en op de mens, ging ARTIS niet over een nacht ijs. Tussen het eerste idee en de opening van Micropia zat maar liefst een periode van twaalf jaar. Een team van inhoudelijke experts en tentoonstellingsontwikkelaars, werkte in samenwerking met multimediaspecialisten, fotografen, kunstenaars, wetenschappers, bouwers tot licht- en geluidontwerpers aan de totstandkoming van 's werelds eerste microbentuin ARTIS-Micropia. Eerst als een klein extern team, broedend op de belangrijkste en leukste verhalen om te vertellen over micro-organismen en de meest aantrekkelijke soorten om te tonen. Verhalen over hun intieme relatie met mens en dier, over hun bijzondere eigenschappen en rol in de natuur, over hun opmerkelijke schoonheid, ingenieuze bouw en levensstijl.

Test, test, test

Omdat nergens ter wereld eerder op deze schaal een permanente microbentuin met levende micro-organismen is neergezet, waren er geen uitgeschreven protocollen voor het tentoonstellen van microben en noodzakelijke installaties. Het testen van de haalbaarheid in samenwerking met vele enthousiaste wetenschappers en stagiaires en later in een eigen eerst provisorisch ingerichte onderzoeksruimte 'het clubhuis' in ARTIS was een bijzondere onderzoeksperiode. Microben moeten wel de hele dag voor de bezoekers kunnen 'optreden' onder de microscoop, in een petrischaaltje, een reactor of schudkolf, zoals bijvoorbeeld lichtgevende bacteriën uit de zee. En dat zeven dagen per week, onafgebroken.

Veel ideeën en ontwerpen hebben het dan ook niet gehaald. Of omdat het beoogde organisme lastig kweekbaar bleek, of niet aantrekkelijk was onder de microscoop, om veiligheidsredenen en in de laatste plaats door ontoereikende fondsen in tijden van financiële crisis. Desondanks staat er

opisch kleine leven



Bij de bodyscan kan de bezoeker door armen en handen te bewegen de aanwezigheid en functie van allerlei bacteriën van het menselijke microbioom ontdekken.

een mooie representatie van deze microscopische wereld, live en virtueel. In 's werelds eerste microbentuin verblijven vele bacteriën, schimmels, algen, en ook microdiertjes als nematoden en beerdiertjes. Ziekteverwekkers zijn alleen als fragiele glassculpturen in een glazen kooi te bewonderen.

Het onzichtbare zichtbaar

Om je geheel in die andere wereld te wanen was een bezoekersvriendelijke microscoopopstelling essentieel. Wie weet hoeveel kunde het vergt om een micro-organisme goed scherp in beeld te krijgen, kan dit beamen. Uitgebreid ontwikkelen en testen van verschillende technieken leverde een speciale (automatisch) afgestelde 3D-kijker gekoppeld aan een camera op een microscoop. Met een joystick kan de bezoeker door de microwereld navigeren. Eenmaal glurend door een microscoop aanschouw je het leven op een andere schaal. De tentoonstelling is grotendeels donker en mysterieus, wat dit effect nog versterkt.

Alles draagt bij aan de beleving. Ook het omringende geluid is speciaal ontworpen om het gevoel van een onbekende en wonderlijke wereld te versterken. Zo draagt alles bij aan de onderdompeling in een andere wereld, die van de microben en hun verhalen.

Eind september 2014 opende Micropia haar deuren voor publiek. Een primeur voor Nederland. ARTIS en het ontwerpbureau Kossmann.deJong sleepten de afgelopen jaren menig internationale prijs in de wacht, waaronder die van het meest innovatieve museum van Europa waarin bezoekers de nauwe samenwerking tussen lichaam en microbioom kunnen ervaren.



Om te weten welke micro-organismen ons microbioom bevat en wat hun invloed is, gebruiken we verschillende onderzoekstechnieken. Van DNA-technologie tot diermodellen.

2 Onderzoek aan microbiomen

Door de komst van DNA-technologie krijgen we steeds meer zicht op de samenstelling van het microbioom en welk micro-organisme welke functie heeft en wanneer. Modellen helpen om dit complexe ecosysteem te begrijpen, te bestuderen en zelfs om te voorspellen hoe het microbioom zal reageren op een invasie van ziekteverwekkers, gebruik van antibiotica of verandering van voedsel. De darmen zijn daarbij een favoriet studieonderwerp.

Van micro-organismen kweken naar moleculaire analyse

DR. ERWIN ZOETENDAL

'Alles is overal, maar het milieu selecteert' is een beroemde uitspraak van de Nederlandse microbioloog Baas Becking die werd geïnspireerd door Martinus Beijerinck. De diversiteit aan omstandigheden waaronder micro-organismen kunnen leven is zo gigantisch dat je ze inderdaad overal op aarde tegenkomt. Ook onze darm is een walhalla van micro-organismen en sinds de ontdekking van de darmbacterie *Escherichia coli* eind 19de eeuw zijn ongeveer duizend verschillende soorten micro-organismen, met name bacteriën, uit de darm geïsoleerd en beschreven. Dit heeft ons ongekend veel inzichten gegeven in de diversiteit aan micro-organismen die we in onze darm hebben en hoe ze leven. Zo is een grote ontdekking geweest dat meer dan 90% van onze darmbacteriën strikt anaeroob is, wat betekent dat zuurstof dodelijk voor ze is. Dit is iets wat je op het eerste gezicht niet zou verwachten omdat onze darm zelf niet zonder zuurstof kan leven.

Ondanks dat we gedurende meer dan 100 jaar heel veel bacteriën geïsoleerd en bestudeerd hebben, is nog steeds de overgrote meerderheid van de darmbacteriën (~80%) nooit in het laboratorium gekweekt. Vandaar dat sinds deze ontdekking in de jaren 80 van de vorige eeuw methoden zijn ontwikkeld om inzicht te krijgen in deze onbekende meerderheid. Hierbij maakt men gebruik van genetische markers, RNA- of DNA-fragmenten die iets specifieks vertellen over de betreffende bacterie.

Bacteriën identificeren met 16S rRNA

Voor de identificatie van bacteriën maakt men bijvoorbeeld gebruik van het gen dat codeert voor het 16S ribosomaal RNA (rRNA). Het 16S rRNA is onderdeel van de ribosomen, de eiwitfabriekjes van een bacteriecel, en is net zo uniek voor een bacteriesoort als een vingerafdruk voor ons. Iedere bacteriesoort is dus te identificeren aan de hand van de nucleotidevolgorde van het 16S rRNA-gen. Omdat je DNA van alle bacteriën gezamenlijk, en dus ook de daarop liggende 16S rRNA-genen kunt isoleren uit ontlasting, kun je bacteriën identificeren die nooit gekweekt zijn. Deze revolutionaire ontdekking in de microbiologie heeft ervoor gezorgd dat in principe alle bacteriën te identificeren en te kwantificeren zijn zonder ze te hoeven kweken. Het is zelfs mogelijk om met specifieke stukjes fluorescerend DNA de ribosomen in een bacteriecel fluorescerend te maken, waardoor de cellen zichtbaar worden onder een fluorescentiemicroscoop en we kunnen waarnemen hoe een niet gekweekte bacteriesoort eruit ziet.

De meest toegepaste techniek om de bacteriesamenstelling in de darm te bestuderen is DNA te isoleren uit ontlasting en vervolgens random de nucleotidevolgorde (sequenties) van fragmenten van het 16S rRNA-genen te bepalen. Hierbij wordt in principe iedere darmbacterie gerepresenteerd door een stukje 16S rRNA-gen. Grote ontdekkingen op basis van dergelijke 16S rRNA-genstudies zijn bijvoorbeeld dat iedereen een unieke samenstelling van darmbacteriën heeft en dat mensen met darmaandoeningen een andere darmbacteriesamenstelling hebben dan gezonde mensen. Door het feit dat de techniek om dit te doen, het sequencen, zich sinds begin deze eeuw zo snel ontwikkeld heeft, is het vandaag de dag mogelijk om per analyse miljoenen 16S rRNA-gensequenties te krijgen. Wat vroeger jaren kostte, kan nu in principe in één dag gedaan worden. Bovendien zijn deze sequentietechnieken dusdanig goedkoop geworden dat dit momenteel ook commerciële toepassingen heeft. Wie bijvoorbeeld geïnteresseerd is in zijn of haar eigen darmbacteriesamenstelling, kan dit in principe door een gespecialiseerd bedrijf laten bepalen. Uiteraard moet je er dan wel rekening mee houden dat voor de interpretatie van je darmbacteriesamenstelling microbiologische kennis nodig is.



Het kweken en isoleren van bacteriën op selectieve voedingsbodems was vroeger de manier om ze te identificeren.

Kijken naar bacteriële activiteiten

Naast specifiek het 16S rRNA-gen te bestuderen, is het ook mogelijk om random stukjes DNA te sequencen. Dit wordt *metagenomics* genoemd. Hoewel metagenomics oorspronkelijk is ontwikkeld om genen te vinden die coderen voor nieuwe enzymfuncties, wordt de techniek vooral gebruikt om een blauwdruk te krijgen van alle functies die door de darmbacteriën uitgevoerd kunnen worden. Uit dergelijke studies is bijvoorbeeld gebleken dat de darmbacteriën inderdaad allerlei omzettin-

gen van voedsel kunnen uitvoeren die we als mens zelf niet kunnen.

Naast DNA is ook boodschapper-RNA uit ontlasting te isoleren en vervolgens op dezelfde manier als bij metagenomics te sequencen. Omdat dit RNA een genetische informatiedrager van actieve cellen is, boodschapper-RNA wordt uiteindelijk omgezet in actieve enzymen, zien we wat al die darmbacteriën op dat moment aan het doen zijn. Dit heet *metatranscriptomics*. Hieruit is onder andere gebleken dat bacteriën in de dunne darm anders leven dan bacteriën in de dikke darm. Naast DNA en RNA kunnen ook eiwitten of metabolieten uit ontlasting worden geïsoleerd. Ook deze componenten zeggen iets over de activiteit van darmbacteriën. Door alle bovengenoemde technieken te combineren, kan in principe een reconstructie gemaakt worden van wat alle darmbacteriën kunnen doen en van wat ze op een bepaald moment aan het doen zijn. Dit biedt onderzoekers ongekende mogelijkheden. Bijvoorbeeld de invloed bepalen van vezels of andere voedingscomponenten op darmbacteriën, of het effect van medicijnen of andere stoffen die we via onze darm binnenkrijgen. In principe is het mogelijk om te bepalen welke bacterie door een bepaald component bevoordeeld of benadeeld wordt en hoe deze bacterie daarmee omgaat. Dit geeft inzicht in hoe de samenwerking tussen ons en onze darmbacteriën bijdraagt aan onze gezondheid en hoe dit met voeding of andere wijzigingen in leefpatroon te beïnvloeden is. Het zijn gouden tijden voor microbiologen!

Gouden tijden voor microbiologen

Ontrafelen van het microbioom

DR. SACHA VAN HIJUM EN DR. IR. ASTRID VAN DE GRAAF

Om de samenstelling van het menselijke microbioom te achterhalen, was men tot zo'n twintig jaar geleden nog afhankelijk van het kweken van afzonderlijke organismen op een voedingsbodem, zover dat überhaupt mogelijk was. Met de huidige DNA-sequencingtechnieken kunnen we nu alle organismen in het microbioom tegelijk bekijken door simpelweg al het DNA uit een (darm)monster te extraheren en te sequencen. Dit noemen heet *metagenomics*. Deze aanpak levert een grote berg DNA-sequenties op waarvan voor de verwerking, analyse en interpretatie de inzet van vele computerprogramma's, algoritmes, statistiek en bioinformatici nodig zijn. Met metagenomics kunnen we niet alleen te weten komen welke bacteriën in een monster zitten, maar ook welke eiwitten ze maken en welke reacties ze katalyseren.

Identificeren van bacteriën en schimmels

Een veel gebruikte methode is markergebaseerde metagenomics. Hierbij wordt een specifiek stuk DNA (marker) van het bacteriële of schimmelgenoom gesequenced om de micro-organismen te identificeren. Voor bacteriën is het 16S RNA-gen een geschikte marker. Dit gen is aanwezig in alle bacteriën, en kan omdat het voor elke bacteriesoort net iets verschilt, gebruikt worden om bacteriën in een monster te identificeren. Daarvoor wordt het DNA van het 16S RNA-gen van alle aanwezige bacteriën in het monster eerst met de polymerasekettingreactie (PCR) vermenigvuldigd zodat er genoeg is om te analyseren. Van die DNA-fragmenten wordt de sequentie bepaald. Speciale computerprogramma's kunnen de 16S RNA-sequenties vergelijken (alignen) met de gegevens in databanken en zo bepalen om welke bacteriën het gaat.

Op het genoom van schimmels ligt ook een specifiek DNA-gebiedje, de ITS-regio genaamd (*internal transcribed spacer*), waarmee de diversiteit van schimmels in een microbioom kan worden bepaald. In tegenstelling tot het bacteriële 16S RNA-gen, dat zo'n 1.500 basenparen lang is, kan de ITS-regio variëren van 500 – 1.000 basenparen en is evolutionair minder geconserveerd. Dat maakt de voorspelling van de origine van een ITS fragment minder betrouwbaar, vooral als het gaat om een tot nu toe onbekende schimmel.

Het is ook mogelijk om aan de hand van één specifiek gen, analoog aan het 16S RNA-gen, in te zoomen op één bepaalde bacteriesoort (*markergensequencing*) in een monster. Hiermee kun je binnen de bacteriesoort bepalen welk stamtype er in welk percentage aanwezig is in het microbioom. Dat is nog een lastige klus want de diversiteit is groot. Bijvoorbeeld, de darmbacterie *Escherichia coli* kan als bacteriesoort wel 40.000 gen-families bevatten, terwijl het genoom van een enkele *E. coli* bacteriestam maximaal zo'n 5.000 genen bevat. Hiervan zijn circa 2.000 genen geconserveerd en die vormen het zogenaamde kerngenoom. De andere 3.000 genen variëren sterk per betreffende bacteriestam, maar zijn wel heel erg belangrijk omdat sommige *E. coli*-stammen beruchte ziekteverwekkers zijn, zoals EHEC of *E. coli* O157:H7, terwijl anderen geen enkel kwaad doen.

Totaal microbioomanalyse

Een andere methode is *shotgun sequencing*, waarbij de DNA-sequenties van al het geëxtraheerde DNA uit een monster, dus zowel van de bacteriën, schimmels, virussen als de gastheer, in een keer worden bepaald. Om een idee te krijgen van de complexe microbiële diversiteit van een monster moeten er veel DNA-fragmenten worden afgelezen. Bijvoorbeeld met de Illumina sequencing-methode worden er dan typisch 20 – 200 miljoen fragmenten van 100 – 250 basenparen bepaald. Het voordeel van deze aanpak is dat het zowel informatie oplevert over welke micro-organismen er in het monster zitten als over hun gemeenschappelijke genetische repertoire aan moleculaire functies. Die functies worden voorspeld door de sequentie van het metagenoom te vergelijken met databanken waar genen met bekende functies in zijn opgeslagen, zodat je de functies die gecodeerd zijn in het metagenoom kan voorspellen. Zo kan je bijvoorbeeld een beeld krijgen van het collectieve metabole potentieel van het microbioom. Meer over DNA-sequencing kun je lezen in ons cahier 'Genen en gezondheid'.

De darmbacterie Escherichia coli heeft een enorm divers genoom

Door de grote hoeveelheid afgelezen DNA-sequenties (*reads*) vergt dataverwerking van shotgun sequencing veel rekentijd en is zeer bewerkelijk. Assemblageprogramma's voegen gedeeltelijk overlappende reads eerst samen tot grotere DNA-fragmenten (*contigs*). Hoe meer reads er van een bepaalde DNA-regio zijn, hoe beter dat gaat. Van grotere DNA-fragmenten is het daarna makkelijker een precieze match te vinden in de databank. Bacteriële genen zijn gemiddeld 1000 baseparen lang. Hoe langer de afgelezen of geassembleerde DNA-sequentie (reads en contigs) is, hoe groter de kans dat een gen in zijn geheel erop gecodeerd ligt en hoe beter de functie van dat gen kan worden voorspeld.

Bacteriën die veel voorkomen in het monster springen er snel uit. Om ook de bacteriën die in lage hoeveelheden voor komen te vinden, kan er iteratief worden geassembleerd. De meest voorkomende en geassembleerde DNA-sequenties worden weggehaald, zodat DNA-fragmenten van minder frequent voorkomende bacteriesoorten te voorschijn komen. De fractie reads die niet (iteratief) geassembleerd worden moet apart bekeken worden en vergeleken met een databank. Het is verstandig om shotgun metagenomics te doen wanneer een biologische vraag niet op te lossen is met 16S RNA of soortspecifieke marker-



DNA sequentie-analyse.

sequencing. Bijvoorbeeld als je wilt weten welke antibioticaresistentie in het microbioom van een patiënt aanwezig is, om daar de behandeling op af te stemmen.

Knelpunten bij het ontrafelen van data

Al bij het bepalen van de sequenties kunnen er fouten in de analyse sluipen omdat de machines waarmee de DNA-sequenties worden bepaald niet foutloos zijn. Afhankelijk van de techniek kan de frequentie van sequentiefouten variëren van 0.1% foute (Illumina) tot ongeveer 20% foute basenparen (*single-molecule-sequencing*). Speciale softwarepakketten kunnen deze fouten deels weer verwijderen.

Wat betreft de bioinformatica valt of staat het eindresultaat bij de kwaliteit van de databank. Een databank kan te specifiek of te generiek zijn. Vergelijk je DNA-sequenties van darmbacteriën met een databank van waterorganismen dan zal je weinig overeenkomsten (hits of matches) vinden. Vergelijk je het met een generieke genendatabank, dan zullen veel DNA-sequenties wel een match vinden, maar de gevonden moleculaire functie kan dan minder precies worden bepaald. Je kan dan bijvoorbeeld voorspellen dat het gen codeert voor een enzym dat suikermoleculen op een eiwit zet, maar je weet dan nog niet welke suikermoleculen of op welk eiwit.

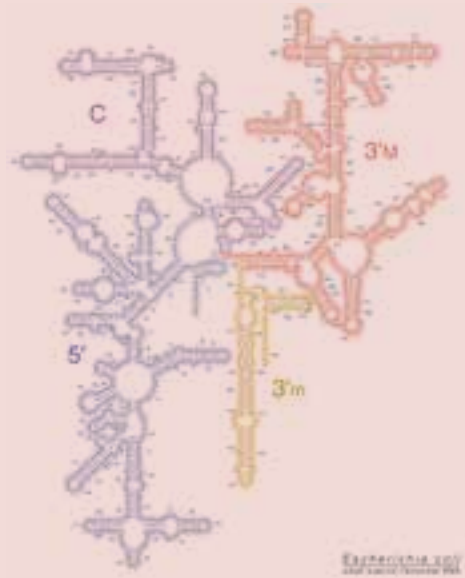
Belangrijke databanken zijn de nt (non-redundant nucleotide) en de nr (non-redundant protein) databanken die worden bijgehouden door het Amerikaanse National Center for Biotechnology Information (NCBI). Daarnaast zijn er specifieke databanken van het humane microbioom van diverse plekken op het menselijk lichaam (het Amerikaanse HMP project) en het Europese MetaHit-project met darmmicrobiomen (Metagenomics of the Human Intestinal Tract). Bijvoorbeeld de MetaHit-databank is gebaseerd op microbiomen van honderden personen van voornamelijk Europese afkomst. Leg je daar de sequenties van het darmmicrobioom van bijvoorbeeld een Afrikaan naast, die een heel ander dieet heeft, dan kan het tot heel weinig overeenkomsten leiden. De beste oplossing is de DNA-sequenties verkregen met shotgun metagenomics te vergelijken met meerdere databanken. Het aan elkaar knopen van die informatie is vervolgens wel weer een enorme klus, want hoe weeg je voor een DNA-sequentie de matches gevonden in verschillende databanken? 16S RNA-gensequencing is uitontwikkeld en binnen enkele weken te analyseren en te interpreteren met de beschikbare softwareprogramma's. Veel werk wordt nu gedaan aan shotgun metagenomics, waarvan men hoopt dat het alle biologische vraagstukken gaat oplossen. Echter, voor uitgebreide analyse van een groot aantal mensen is het te duur

Standaardisatie: orde in de janboel

DR. SACHA VAN HIJUM EN DR. IR. ASTRID VAN DE GRAAF

De mogelijkheden om metagenomicsdata te analyseren en te interpreteren zijn eindeloos waardoor er nog geen standaardisatie heeft plaatsgevonden voor het opslaan van analyse- en interpretatieresultaten. De 16S RNA-gensequencing is als techniek het meest uitontwikkeld, maar standaardisatie van de ruwe gegevens is ver te zoeken. Dat komt om dat onderzoeksgroepen vaak gebruik maken van hun eigen primerset, stukjes DNA die als startpunt dienen bij de polymerasekettingreactie (PCR), waardoor het vergelijken van data verkregen in verschillende onderzoeksgroepen erg lastig is. Het 16S RNA-gen is ongeveer 1.500 basenparen lang en bestaat uit geconserveerde en variabele regio's die per bacterie verschillen. Bepaalde geconserveerde gedeelten worden gebruikt om PCR-primers te ontwerpen, om daarmee een aantal variabele regio's van het 16S RNA-gen te vermenigvuldigen en de sequentie ervan te bepalen. Als een of meerdere variabele gedeelten bekend zijn, kun je bacteriën van elkaar onderscheiden. Gemiddeld worden zo'n 300 basenparen met PCR vermenigvuldigd. Welke 300 basenparen van de 1.500 van het 16S gen je daarvoor uitkiest is crúciaal. Hoe goed dat onderscheid (de fylogenetische resolutie) is, verschilt per variabele regio. Bijvoorbeeld op basis van een bepaalde variabele regio kan *Staphylococcus aureus* goed worden onderscheiden van andere stafylokokken, maar bij andere variabele regio's kan dat helemaal niet en kan je hooguit achterhalen dat het uit een stafylokok afkomstig is. Jammer genoeg is de regio met de beste fylogenetische resolutie verschillend voor verschillende bacteriesoorten en is er dus geen mogelijkheid om met één specifieke regio alle bacteriën te onderscheiden. Om 16S RNA datasets die zijn verkregen met verschillende primersets te vergelijken moeten alle datasets apart worden uitgewerkt, waarna je de verkregen microbioomsamenstelling naderhand kunt vergelijken.

Omdat bij shotgun metagenomics geen PCR-stappen en geen primers nodig zijn is de standaardisatie op basis van de ruwe sequentiedata eenvoudiger. Daar staat tegenover dat het vergelijken van de eindresultaten van shotgun metagenomics juist weer heel lastig is omdat die eindresultaten sterk afhangen van de gebruikte assemblagemethoden en databanken die tijdens de dataverwerking worden gebruikt. Het 'Minimum Information about any (X) Sequence' (MIxS) project van het Genomic Standards Consortium beoogt een eerste stap in de richting van standaardisatie te zetten.



16S rRNA van *Escherichia coli*.

en is de analyse van de gegevens nog geen haalbare kaart qua rekentijd en benodigde mankracht. Een groot struikelblok in de dataverwerking is het assembleren van alle DNA-sequenties en het precies bepalen van de moleculaire functie. Shotgun metagenomics wordt veel lucratiever wanneer de sequencingtechnieken langere en betrouwbare DNA-sequenties zouden opleveren. Maar dat is voorlopig een toekomstdroom van de bioinformaticus.

Voorspellen met darmmodellen

DR. IR. ROBBERT KLEEREBEZEM

De darmen blijven een black box

Modellen zijn zeer handige gereedschappen om allerhande complexe systemen te doorgronden. Modellen zijn met name handig wanneer het onmogelijk is om een systeem experimenteel grondig te kunnen onderzoeken. Zo worden wiskundige klimaatmodellen gebruikt om het enorme aantal verschillende processen te beschrijven dat gezamenlijk het weer en de temperatuur op aarde bepalen. Modellen zijn ook nuttig als het te onderzoeken systeem moeilijk toegankelijk is voor experimenteel onderzoek, zoals het microbiële ecosysteem dat onze darmen bevolkt. Het is immers niet mogelijk om een monster te nemen uit de darmen op ieder willekeurig tijdstip. Je kunt wel heel goed meten wat het systeem in gaat en wat eruit komt, maar niet wat er zich in het lichaam allemaal precies afspeelt. Dit beperkt de hoeveelheid informatie die onderzoekers direct uit mensen en dieren kunnen halen over de omzettingen die in de darmen plaatsvinden.

Nabootsen in het laboratorium

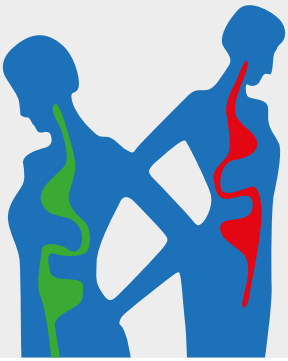
Daarom nemen wetenschappers voor onderzoek aan darmbacteriën hun toevlucht tot het bouwen van darmmodellen die een vereenvoudiging zijn van de werkelijkheid. Met deze experimentele opstellingen wordt gepoogd het darmsysteem zo goed mogelijk na te bootsen, oftewel te simuleren. Een experimenteel model van de dikke darm bestaat uit een kolom waaraan een mengsel van voedingsstoffen wordt toegevoegd dat vergelijkbaar is met voedsel dat de maag en de dunne darm al is gepasseerd, en dat voornamelijk nog voedselresten bevat die niet direct door het lichaam kunnen worden opgenomen. Micro-organismen in de dikke darm breken de voedselresten af tot verbindingen die wel door het lichaam kunnen worden opgenomen door de darmwand. Dit wordt in het laboratorium nagebootst door met membranen water en microbiële afbraakproducten uit het systeem te onttrekken. Uiteraard wordt het systeem geënt met een microbiële gemeenschap die lijkt op de gemeenschap in onze darmen, oftewel poep!

In een dergelijk modelsysteem kan onderzocht worden welke omzettingen plaatsvinden als bijvoorbeeld ons eetpatroon of voedingssamenstelling verandert. In tegenstelling tot een levend modelorganisme, kan het laboratoriummodel uitvoerig bemonsterd worden zodat een duidelijk beeld ontstaat van de ontwikkelingen in het darmsysteem in de tijd. Zo kunnen we inzicht krijgen in welke typen micro-organismen zich ontwikkelen, welke afbraakroutes deze micro-organismen gebruiken, en welke afbraakproducten dus beschikbaar zijn voor opname door de 'eigenaar' van het darmsysteem. Deze effecten kunnen dan weer vertaald worden naar de mens en wat dit betekent voor zijn gezondheid.

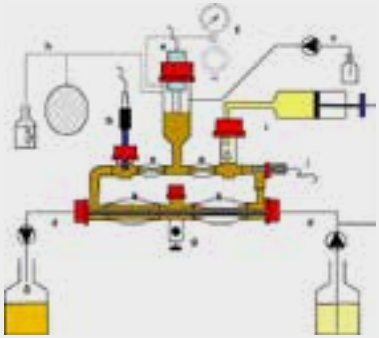
Inzicht in microbiële deelprocessen

Een volgende stap in het modelleren van de darmprocessen is een wiskundig model, dat een abstractieniveau hoger ligt dan het experimentele laboratoriummodel. Bij het maken van een wiskundig model is het de kunst om de essentie van het bestudeerde systeem te vangen in een beperkt aantal wiskundige vergelijkingen. Zo bevat een darmmodel vergelijkingen die de omzettingen door, en de groei van verschillende groepen micro-organismen in de darmen beschrijven. Zo zijn er vetafbrekers, suikerafbrekers en vele anderen. De netto waargenomen omzetting is dus de resultante van een groot aantal deelprocessen. Ook de opname van de afbraakproducten via de darmwand wordt vervolgens door wiskundige vergelijkingen weergegeven. Door de uitkomsten van het labo-

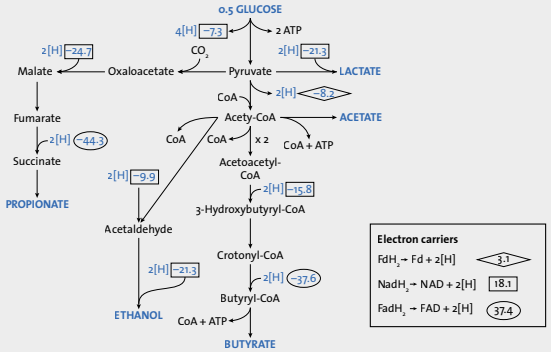
Mens als model van de mensheid



In het laboratorium nagebouwd darmsysteem als experimenteel model



Een schematische weergave van een wiskundig model



Verschillende modellen om darmsystemen te bestuderen: een mens als model van de mensheid, een in het laboratorium nagebouwd darmsysteem als experimenteel model, en een schematische weergave van een wiskundig model.

ratoriummodel te vergelijken met de uitkomsten van het wiskundige model kan worden bekeken of het wiskundige model de essentie van het experimentele model weet te beschrijven. Afhankelijk van bijvoorbeeld het voedselpatroon (vetrijk fastfood of vezelrijke groenten) zal een bepaalde groep micro-organismen beter kunnen groeien dan andere groepen, waardoor een verschuiving optreedt in de samenstelling van de microbiële gemeenschap.

Voorspellen

Het grote voordeel van wiskundige modellen is dat ze niet alleen iets zeggen over het systeem dat wordt gesimuleerd, maar ook kunnen worden gebruikt om te voorspellen wat er gebeurt als er iets verandert aan het experimentele systeem. Ook kun je met een wiskundig model ontdekken welk deelproces van het systeem nog niet klopt, en daarvoor gericht experimenten uitvoeren en zo het model optimaliseren. Een wiskundig model is dus boven alles een methode om ideeën en kennis te organiseren; en om hoofd- en bijzaken te scheiden waardoor je een systeem beter leert begrijpen.

Een voorbeeld van een voedingsfactor die zich goed leent om te bestuderen in deze modelsystemen is de invloed van voedingsvezels op ons darmmicrobioom. Voedingsvezels in bijvoorbeeld groente en fruit zijn slecht afbreekbare koolhydraten die veel water kunnen vasthouden. Door deze eigenschappen zorgen voedingsvezels voor een goede doorstroming van het darmstelsel en wordt de verblijftijd in de dikke darm niet onnodig verlengd. Bij het eten van volledig geraffineerd voedsel zonder voedingsvezels zoals snel afbreekbare suikers in koekjes en frisdrank, worden alle voedingsstoffen in de dunne darm opgenomen en blijft er weinig over voor de dikke darm. Hierdoor wordt de verblijftijd van afvalstoffen en micro-organismen in de dikke darm veel langer dan goed voor ons is. De verblijftijd bepaalt namelijk of alleen snel groeiende micro-organismen of ook ongewenste vaak langzame groeiers zich in de darmen kunnen handhaven. Door laboratoriummodellen te combineren met wiskundige modellen is het mogelijk om een kwantitatief inzicht te krijgen in de invloed van factoren zoals voedingsvezels op ons darmmicrobioom en wat dit betekent voor onze gezondheid.

Diermodellen voor microbioomonderzoek

PROF. DR. WILBERT BITTER EN DR. IR. ASTRID VAN DE GRAAF

Voor onderzoek naar de interactie tussen de mens en zijn microbioom, is de mens uiteraard het voor de hand liggende onderzoeksobject. We willen namelijk weten wat de invloed van het microbioom is op óns welzijn. Maar de mens als onderzoeksobject kent veel nadelen. De mens is een zeer complex biologisch systeem dat moeilijk te reguleren is en genetisch zijn alle mensen verschillend. Ook kun je niet even de darm eruit halen en in stukjes snijden voor nadere analyse. Voor onderzoek aan het humane microbioom nemen wetenschappers daarom hun toevlucht tot diermodellen, zoals de muis, de zebravis, de fruitvlieg en de nematode. Wat betreft vissen en wormen staat het microbioomonderzoek nog in de kinderschoenen, aan vliegen en muizen is al veel onderzoek gedaan. Daarbij wordt vooral gekeken naar het microbioom in de darm, de plek met de intiemste interactie tussen mens en zijn miljarden bacteriën. Dat is bij dieren net zo. De vraag is: wanneer is het zinnig om een diermodel te gebruiken en wanneer niet?

Simpele modellen

De rondworm *Caenorhabditis elegans* is het meest simpele model: het heeft een darmpje en eet bacteriën. Een groot voordeel is dat de nematode een klein genoom heeft waardoor de invloed van bijna elk gen te onderzoeken is. Bovendien zijn de meeste nematoden hermafrodiet en vermenigvuldigen zij zich voornamelijk ongeslachtelijk, zodat het nageslacht genetisch 100% identiek is. Het nadeel is echter dat een worm genetisch gezien ver van ons afstaat en dat hij in zijn mond een soort maalsysteem heeft waardoor de meeste bacteriën in stukjes de darm inkomen. De bacteriën die dit overleven vormen zijn darmmicrobioom. Er is lange tijd niet goed naar de rondworm gekeken omdat *C. elegans* in het lab alleen met *E. coli*-bacteriën werd gevoed. Tegenwoordig krijgen ze meer natuurlijk voedsel, namelijk een variatie aan bacteriën (soms in de vorm van poep), waardoor ze een meer natuurlijk darmmicrobioom kunnen opbouwen. Deze bevat voornamelijk zuurstoftolerante bacteriën.

Bij de fruitvlieg, met zijn gering volume, diffundeert zuurstof tot in het binnenste en die heeft daardoor net als de nematode een zuurstoftolerant darmmicrobioom met een beperkt aantal bacteriesoorten. Het bijzondere aan de fruitvlieg is dat hij in zijn leven verschillende stadia doorloopt. Hij begint als larf en verpopt zich tot vlieg waardoor ook het microbioom tijdens zijn leven verandert. Studies met de fruitvlieg laten zien dat het microbioom een positief effect heeft op de ontwikkelingssnelheid van larven, op de levensduur van de vlieg en op het afweersysteem. Vliegen met microbioom zijn beter bestand tegen pathogenen



De diermodellen voor microbioomonderzoek: de nematode *Caenorhabditis elegans*, de fruitvlieg *Drosophila melanogaster*, ...

Ook bij dieren heeft het microbioom invloed op gezondheid en levensduur

dan vliegen zonder microbioom, een effect dat overigens alle diermodellen laten zien. Met name in de eerste week van het vliegstadium voegt het hebben van een microbioom veel toe aan de levensduur vergeleken met vliegen die geen microbioom bezitten.

Het menselijk microbioom verandert naarmate we ouder worden. Na de eerste woelige jaren van het leven, waarin het darmmicrobioom enorm verandert door verandering van voedsel en rondgierende hormonen, is het microbioom eigenlijk heel lang vrij stabiel tot circa 50- 60 jaar. Daarna verandert het microbioom sterk en krijgen we een bejaardenmicrobioom. Ook vliegen krijgen een soort bejaardenmicrobioom. Bij bejaarde vliegen pakt het zelfs positief uit om ze met antibiotica te behandelen; ze leven langer, terwijl een behandeling bij jonge vliegen juist negatief uitwerkt. Waar dat door komt, is nog niet bekend.

Fruitvliegen zijn ook uitstekend geschikt om effecten van het microbioom op gedrag te testen, zo is aangetoond dat naast de partnerkeuze ook de keuze van een geschikte omgeving om eitjes te leggen (deels) bepaald wordt door het darmmicrobioom. Larven die zich op een goede voedingsbodem bevinden hebben een ander microbioom en verspreiden dus een andere geur dan larven die zich op een slechte voedingsbodem zitten. Ook een voedingsbodem waar zich geen larven ontwikkelen verspreidt een andere geur. Eitjesleggende vrouwtjes nemen deze verschillen waar en hebben een voorkeur voor de voedingsbodems waar zich al larven bevinden die zich goed ontwikkelen.

Complexe modellen

De zebravis(larf) is alweer een stuk complexer en een geliefd studiemodel omdat het weliswaar een gewerveld dier is, maar nog steeds relatief goedkoop. Daarnaast zijn de larven in grote aantallen beschikbaar. Een zebravisvrouwtje kan, onder de juiste omstandigheden, elke twee weken driehonderd eitjes leggen, die daarna door het mannetje bevrucht worden. De bevruchte eicel is dus direct zichtbaar. Bovendien zijn de larven nog langdurig transparant, zodat de ontwikkeling vanaf de bevruchte eicel tot een kleine zebravis goed te volgen is. Bij muizen is dat niet mogelijk. Het darmmicrobioom van de zebravis lijkt ook al meer op dat van ons zoogdieren, hoewel het nog wel lagere aantallen van de strikt anaerobe *Bacteroides*-bacteriën bevat die veel in onze zuurstofloze darm voorkomen. Maar het komt al aardig in de buurt. Het effect van bijvoorbeeld een hoogvetdieet op de samenstelling van het microbioom is daardoor al goed te bestuderen met zebravissen.

Wat betreft de samenstelling van het darmmicrobioom en de opbouw van de darm, lijken muizen het meest op de mens. Ook is door veelvuldig onderzoek veel over muizen bekend en kunnen ze genetisch relatief makkelijk worden aangepast. Er zijn muizenlijnen die 100% genetisch identiek zijn. Dat het dieet een zeer belangrijke rol speelt in de samenstelling van het microbioom, is

... de muis *Mus musculus* en de zebravis *Danio rerio*.







Bij fruitvliegen bepaalt het microbioom de partnerkeuze. Zo kiezen fruitvliegen bij voorkeur een partner met een vergelijkbaar microbioom. Die voorkeur verdwijnt na een behandeling met antibiotica, wat hun microbioom verstoorde.

ook terug te zien bij (obese) muizen. Verder zijn veel darmaandoeningen, zoals chronische darmontsteking (Colitis ulcerosa) of prikkelbaar darmsyndroom, na te bootsen in de muis en interessant voor microbioomstudies. Een muis is wel een dier met een knuffelgehalte waarvoor toestemming nodig is van dier-ethische commissies voordat het als proefdier kan dienen. De laatste jaren zijn de regels voor dierproeven weer aangescherpt, waardoor het verkrijgen van toestemming weer een stuk lastiger is geworden.

Of je nu een worm, vlieg, vis of muis bestudeert, bij elk dier is er een grote invloed van het microbioom op het functioneren van de gastheer waar te nemen. Dit is terug te zien in groeisnelheid en langere levensduur, en een beter ontwikkeld immuunsysteem. De precieze samenstelling van elk microbioom verschilt enorm, dat komt door een ander dieet maar ook door de hoeveelheid aanwezige zuurstof. Kleine dieren als de worm en de fruitvlieg hebben daardoor meer zuurstofrijke darmen die voornamelijk zuurstoftolerante bacteriën bevatten. Ook de zebravis heeft hier nog een beetje last van. Terwijl in onze dunne darmen hoofdzakelijk bacteriën leven die alleen bij een laag zuurstofgehalte groeien of die totaal niet tegen zuurstof kunnen (daarom wisten we vroeger ook niet goed welke bacteriën allemaal aanwezig waren in onze darm, want zodra poep in aanraking kwam met de buitenlucht gingen ze dood). Dat is wel een groot verschil tussen de mens en deze diermodellen.

Microbioomtransplantaties

Het idee om het menselijk darmmicrobioom bij bacterievrije muizen, dus zonder microbioom, in te brengen en zo meer inzicht op de invloed ervan te krijgen, is nog niet geprobeerd. Met name omdat er geen standaard mensenmicrobioom is; het verschilt van persoon tot persoon. Bij bacterievrije zebravissen is dit idee wel getest met het microbioom van de muis. Dan blijkt al snel dat het ingebrachte muizenmicrobioom een viskarakter krijgt. De muisachtige bacteroides-bacteriën bijvoorbeeld, eerst nog aanwezig voor 40%, blijven als soort wel aanwezig, maar de aantallen nemen behoorlijk snel af tot 5%, het niveau voor zebravissen.

Vaak heeft het genoom van de gastheer ook invloed op de samenstelling van zijn microbioom. Om uit te zoeken welke gastheerfactoren een rol spelen, zijn de simpele modellen zoals een worm of vlieg interessant omdat ze een beperkt aantal genen hebben, en grote aantallen proefdieren beschikbaar zijn. Dat geldt ook voor de invloed van het microbioom op de levensduur. De zebravis is voor het effect van infectieziekten interessant vanwege een goed ontwikkeld immuunsysteem. Uiteindelijk hangt het van de onderzoeksvraag af welk model de eerste voorkeur verdient. En als er dan een interessant resultaat of gen is gevonden in bijvoorbeeld een zebravis, dan zijn er nog altijd extra herhaalproeven nodig met muizen, apen en mensen om de resultaten te kunnen vertalen naar toepassingen bij de mens.

Wij zijn één: de ecologisering van o

PROF. DR. COR VAN DER WEELE

Filosofen uit de Westerse traditie denken van oudsher graag over mensen als wezens die zich duidelijk onderscheiden van dieren en de rest van de natuur, door onze ziel, rede, taal of autonomie. Er bestaat een wisselwerking tussen deze filosofische beelden en biologische inzichten. Nieuwe biologische inzichten kunnen filosofische schokken opleveren, wat bijvoorbeeld gebeurde toen Darwin liet zien dat we uit hetzelfde evolutionaire hout zijn gesneden als de rest van de natuur. Maar biologie, of de interpretatie ervan, kan ook juist aansluiten bij traditionele filosofische beelden. Zo leek de genetica een tijdlang te bevestigen dat we ons, door ons genetisch bouwplan, duidelijk onderscheiden van andere wezens.

En nu dan de microben, die in enorme aantallen in en op ons blijken te leven. We lezen dat we niet één zijn maar veel, dat 'ik' eigenlijk 'wij' is, dat we een ecosysteem zijn, of een 'holobiont', dat biologische identiteit altijd een onzuiver mengsel is. Wat veranderen microben aan ons zelfbeeld?

Relaties en interacties centraal

Laten we het menselijk genoomproject als vertrekpunt nemen. Het werd wel de 'heilige graal' van de biologie genoemd: het leren kennen van onze genen zou ons definitief duidelijk maken wie wij zijn, want in essentie zijn wij onze genen, zo leerde het genetisch reductionisme. Daar hoorde een duidelijk onderscheid bij tussen onszelf en de omgeving. Aan onze huid en het immuunsysteem de taak om de grens te bewaken tussen 'zelf' en het vijandige 'niet-zelf' van met name de microben.

Microben hebben lang een negatief imago gehad. In de geneeskunde lagen ze op de loer om ons ziek te maken terwijl ze in de filosofie gewoon niet de moeite waard waren, zelfs in de filosofie van de biologie krijgen ze nog niet veel langer dan een decennium serieuze aandacht. Maar ze nestelen zich nu in snel tempo en op veel manieren in het biologisch denken, en maken daar onderdeel uit van wat je een ecologisering van de biologie zou kunnen noemen, waarin niet identiteiten maar relaties en interacties centraal staan.

Het beeld dat we vooral van binnen uit door onze genen worden gevormd, wordt de laatste decennia op steeds meer manieren ondermijnd. Niet in de laatste plaats door het genetisch onderzoek zelf, waaruit steeds sterker naar voren komt dat de omgeving via allerlei 'epigenetische' mechanismen grote invloed heeft op het functioneren van onze genen. Temperatuur, dieet, stress, enzovoort beïnvloeden welke genen wel en niet worden afgelezen. Die omgeving bleek vervolgens ook in ons te zitten, en hij bestaat niet alleen uit fysische factoren, maar ook uit ontelbare hoeveelheden levende wezens die zich in en op ons hebben genesteld en daar vaker goed doen dan kwaad. Al tijdens de ontwikkeling zijn veel organismen afhankelijk van signalen van speciale microben. Om een mens of dier te kennen en begrijpen, moeten we de microben vooral niet vergeten; organismen zijn verplichte samenwerkingsprojecten.

Van oorlog naar dialoog

Ook het beeld van het immuunsysteem is daardoor aan het veranderen: het is niet meer het leger dat

ns zelfbeeld



ons vaste identiteit te vuur en te zwaard beschermt tegen de boze buitenwereld, het beeld is nu eerder dat het immuunsysteem in dialoog met ontelbare verschillende micro-organismen langzamerhand een 'zelf' genereert en dat de relaties met die microben variëren van uiterst vijandig tot uiterst intiem. Het onderscheid tussen 'zelf' en 'ander' staat met andere woorden niet van meet af aan vast; het ontstaat geleidelijk en het moet actief worden onderhouden.

De ecologisering van de biologie doet zich dus op allerlei terreinen voor: epigenetica, eco-ontwikkelingsbiologie en eco-immunologie zijn florerende vakgebieden. Die ontwikkeling sluit slecht aan bij een traditioneel filosofisch beeld over identiteit, maar veel beter bij opvattingen die afgelopen decennia ook in de filosofie sterker zijn geworden: dat ons zelf niet een vast gegeven is maar vorm krijgt vanuit allerlei bronnen en stromen binnen en buiten ons, waaruit we door bij voorbeeld onze persoonlijke verhalen een eenheid proberen te maken die onvermijdelijk instabiel is.

Eenheid in veelheid

Wordt ons filosofische zelfbeeld ook steeds ecologischer? En zo ja, waar stopt dat? Als we ons realiseren dat micro-organismen de evolutionaire stamboom overweldigend domineren, dat dieren, laat staan mensen, er maar een miniem stukje van vormen, zal het idee dat onze eigen identiteit belangrijk is dan onherroepelijk verloren gaan? Zal ons zelfbeeld totaal uit elkaar vallen en plaatsmaken voor een web van ecologische relaties?

Meer vragen dan antwoorden. Maar er is wel een grens aan de mate waarin we opgaan in onze omgeving. Het idee van een vast en ondeelbaar zelf mag dan niet houdbaar zijn, het idee dat we helemaal uit elkaar vallen is dat evenmin. Om als een organisme te kunnen functioneren moeten we op een of andere manier vanuit de veelheid en verscheidenheid toch een soort eenheid vormen, ook al is die heterogeen en tijdelijk. Lichaam en geest werken beide hard voor die eenheid.

En is het, als we aan het idee gewend zijn, eigenlijk niet een rijk en ontroerend idee, dit ecologische zelf waarin talloze soorten samenwerken – en samen één zijn?



De meest intieme interactie met microben vindt plaats in de darmen. Cel aan cel kunnen zij ons op moleculair niveau beïnvloeden, en wij hen.

3 Interacties tussen mens en microben

Het darmslijmvlies vormt de fysieke scheidingswand tussen ons lichaam en de in wezen lichaamsvreemde darmbacteriën. Na de geboorte leert het afweersysteem de schadelijke van de onschadelijke bacteriën te onderscheiden. Soms gaat dat mis, zoals bij de ziekte van Crohn. Inmiddels worden veel andere aandoeningen waaronder obesitas, autisme en diabetes in verband gebracht met een afwijkend darmmicrobioom. Maar wat is oorzaak en wat is gevolg? Voor dat antwoord is nog heel veel onderzoek nodig.

De holobiont: *you'll never walk alone*

DR. DRIES BUDDING

Weinig mensen beseffen dat de alledaagse macroscopische verzameling levende wezens slechts een fractie is van al het leven op aarde. De overgrote meerderheid van de levende biomassa op aarde bestaat uit eencelligen die met het blote oog niet waarneembaar zijn. Bacteriën en archaea domineren de aarde en doen dit al sinds het allereerste ontstaan van leven. En ze zijn werkelijk overal, zelfs kilometers diep in de aardkorst, of hoog in de stratosfeer zijn ze nog te vinden. Ook in en op ieder dier en iedere plant leven astronomische aantallen bacteriën. Deze alomtegenwoordige verspreiding van bacteriën is niet verwonderlijk als je de geschiedenis van de aarde bekijkt: nadat de aarde genoeg was afgekoeld om vloeibaar water te herbergen, ontstonden er al vrij snel bacteriën die zich spectaculair diversifieerden om alle beschikbare bronnen van energie in hun omgeving te kunnen benutten. Op sommige plekken op aarde is nog een indruk te krijgen van de enorme aantallen, bijvoorbeeld in de Picos de Europa in Noord-Spanje. Deze bergketen bestaat vrijwel geheel uit bacterieel gevormde kalkstenen.

Eukaryoten ontstaan uit bacteriële endosymbiose

Bacteriën worden vaak gezien als zelfstandig levende eencelligen, maar dit beeld is niet terecht: bacteriën communiceren enorm veel. Een groot aantal eigenschappen wordt door bacteriën bijvoorbeeld alleen tot expressie gebracht wanneer



De Picos de Europa in Noord-Spanje. Een bergketen die vrijwel geheel bestaat uit bacteriële kalkstenen.

een bepaalde soort in grote aantallen aanwezig is. Een mooi voorbeeld is *Vibrio fischeri* (tegenwoordig *Aliivibrio fischeri*), een lichtgevende bacterie die alleen maar licht geeft wanneer de bacteriën in grote dichtheden aanwezig zijn. De vibriobacteriën regelen dit door een signaalmolecuul aan te maken dat ze uitscheiden in hun omgeving. Boven een bepaalde drempelconcentratie, die pas wordt bereikt als er veel bacteriën in een klein volume aanwezig zijn, activeren alle vibriobacteriën tegelijkertijd de lichtgevende reactie. Deze eigenschap speelt een belangrijke rol in de symbiose tussen de vibriobacteriën en bepaalde inktvissen. De bacteriën leven in het zogenaamde lichtorgaan aan het oppervlak van zo'n inktvis. De inktvis voorziet de bacteriën daar van suikers en aminozuren zodat ze goed kunnen groeien. Als tegenprestatie zorgt het licht gemaakt door de bacteriën ervoor dat het silhouet van de inktvis slecht te zien is wanneer je die van onderaf bekijkt tegen het licht van het zeeoppervlak. Zo ontkomt de inktvis aan zijn belagers. Een prachtige symbiose, waarbij beide deelnemers profiteren van de samenwerking.

De endosymbiosetheorie stelt dat de samenwerking tussen bacteriën nog veel verder ging doordat bacteriën of archaea binnen in een andere cel gingen leven, waardoor een intracellulaire symbiose ontstond. De theorie veronderstelt dat dit soort symbiose aan de basis staat van de moderne eukaryote cel en de daarin aanwezige organellen. Op basis van deze theorie ligt het dan ook voor de hand dat de eerste eencellige eukaryote organismen uitvoerig met hun bacteriële omgeving communiceerden, omdat hun communicatiesystemen eenzelfde evolutionaire oorsprong hadden.

Parallele en co-evolutie

Toen de eerste meercellige organismen een darm ontwikkelden, ontstond er een afgeschermde niche waar bacteriën in nauw contact met een meercellig eukaryoot konden leven. Het leven in zo'n darm was erg aantrekkelijk voor bacteriën, aangezien het gast-

Ons darm-microbioom evolueert met ons mee

heerorganisme deze niche continu met voedingsstoffen vulde. Door de concurrentie om deze niche ontstonden er bacteriesoorten die zich optimaal hadden aangepast aan een leven in de darm.

Die aanpassing is een nog steeds actueel proces. Een recente studie laat zien dat wij mensen veel bacteriële darmbewoners delen met onze nauwe verwanten, de mensapen. Deze bacteriesoorten zijn echter net als wij en onze verwanten uit elkaar gegroeid. Door de mate van verwantschap tussen deze bacteriën te bekijken, kan er zelfs vrij nauwkeurig worden bepaald wanneer de lijnen van de mens, de chimpansee, de gorilla en de bonobo zich hebben afgesplitst. Dit parallel ontwikkelen van soorten, in dit geval de primaat en zijn bacteriële darmmicrobioom, wordt *co-speciering* genoemd. Inmiddels zijn er veel bewijzen gevonden dat gastheer en microbioom zich niet alleen parallel ontwikkelen, maar ook elkaars ontwikkeling beïnvloeden: een *co-evolutionaire* relatie. Zo is er in muizen aangetoond dat de ontwikkeling van het immuunsysteem verstoord verloopt in afwezigheid van een darmmicrobioom. Ook bij mensen zijn inmiddels veel correlaties gevonden tussen veranderingen in het microbioom en het ontstaan van ziekten.

Dit zijn allemaal indirecte aanwijzingen voor het bestaan van een co-evolutionaire relatie. Maar er zijn ook directe bewijzen. Het mooiste bewijs is gevonden in fruitvliegen waar genetisch identieke fruitvliegen werden gescheiden in compartimenten met ieder een specifieke voedingsbron. Door deze zeer verschillende voeding ontwikkelden ze beiden een verschillend darmmicrobioom. Vervolgens bleek dat al na één generatie de fruitvliegen nog vrijwel uitsluitend wilden paren met fruitvliegen die op dezelfde voedingsbron leefden en dus een vergelijkbaar darmmicrobioom hadden. Na een antibioticabehandeling waardoor het microbioom grotendeels werd uitgeroeid, verdween de selectieve partnerkeuze volledig. Dit experiment is een fraaie demonstratie dat bacteriën in de darm een direct effect uitoefenen op de partnerkeuze, waardoor ze kunnen bijdragen aan het voortplantingsgedrag en dus aan de speciering van een soort.

Meer dan alleen je eigen genoom ?

Uit deze informatie begint zich een nieuw beeld te ontwikkelen: eukaryoten zijn geen zelfstandige wezens maar onderdeel van een complex samenwerkingsverband met bacteriën, en ze evolueren samen met hun microbioom als één superorganisme, ofwel een holobiont. Alhoewel dit concept nog onderwerp van debat is onder wetenschappers geeft het een interessante nieuwe kijk op de biologie. Het eukaryote genoom is relatief inflexibel gedurende de levensduur van de holobiont, maar de microbiële component kan uitermate flexibel zijn en binnen de levensduur van de holobiont veranderingen ondergaan die kunnen worden overgedragen naar de volgende generatie van de holobiont. De mens als holobiont heeft dus niet alleen zijn of haar eigen humane genoom, maar ook een 'tweede genoom', namelijk het metagenoom van zijn of haar microbioom.

Een voorbeeld van de flexibiliteit van het microbioom is beschreven bij Japanners, die veel zeewier in hun dieet hebben. Zeewier is niet door mensen te verteren. De darmbacteriën van Japanners hebben echter genen verworven van zeebacteriën uit de kustwateren van Japan die deze zeewieren wel kunnen verteren. Deze 'verbeterde' darmbacterie kan zich vervolgens verspreiden naar andere individuen en de volgende generatie. De verwerving van nieuwe genen of bacteriën resulteert dus in een metabole aanpassing aan de lokale situatie die niet in het genoom van de gastheer verankerd is, maar overdraagbaar is via het microbiële metagenoom.

Op deze manier overstijgt de holobiont de klassieke mendeliaanse genetica, waarbij het eukaryote genoom van de holobiont volgens mendeliaanse overerving wordt doorgegeven aan de volgende generatie, maar waarbij het complemen-

taire metagenoom van het microbioom zich kan aanpassen binnen de levensduur van de holobiont om vervolgens te worden overgedragen aan een volgende generatie, tijdens de geboorte of daarna.

De holobiont als biologische risicospreiding

De holobiont kan gezien worden als een vorm van biologische risicospreiding met een zeer stabiele, complexe kernstrategie aan de eukaryote kant van het systeem en een zeer adaptieve component aan de microbiële kant. Die microbiële component kan zich aanpassen aan externe veranderingen zoals een veranderende voedselbron, zoals in het voorbeeld van de zeewier verterende bacteriën in de darmen van Japanners. Dit proces treedt op door simpele selectie en competitie, immers die zeewier-verterende bacteriën hebben het prima naar hun zin in de darmen van die zeewier-etende Japanner omdat ze regelmatig gevoerd worden door hun gastheer. Tegelijkertijd geeft het dynamische microbioom de gastheer toegang tot de genetische gereedschapskist die beschikbaar is in het collectieve microbiële genoom van het externe milieu, waardoor de holobiont meer flexibel en adaptief is dan zijn eukaryote component die als gastheer optreedt.

De belangrijke taak voor (micro)biologen is om het holobiontconcept verder te onderzoeken. Hoe universeel is het concept en hoe ver gaan de samenwerkingen? Het lijkt erop dat er op veel meer vlakken dan alleen voedselverwerking interactie is. Deze dingen kunnen we onderzoeken door het microbioom in proefdieren te veranderen of volledig weg te vagen. In mensen kunnen we al veel informatie krijgen door het microbioom in ziekte en gezondheid te bestuderen. Hiermee kunnen we niet alleen mogelijkheden ontdekken voor het genezen van mensen, maar kunnen we ook een licht laten schijnen over de fundamentele samenwerkingsverbanden tussen ons en ons microbioom.

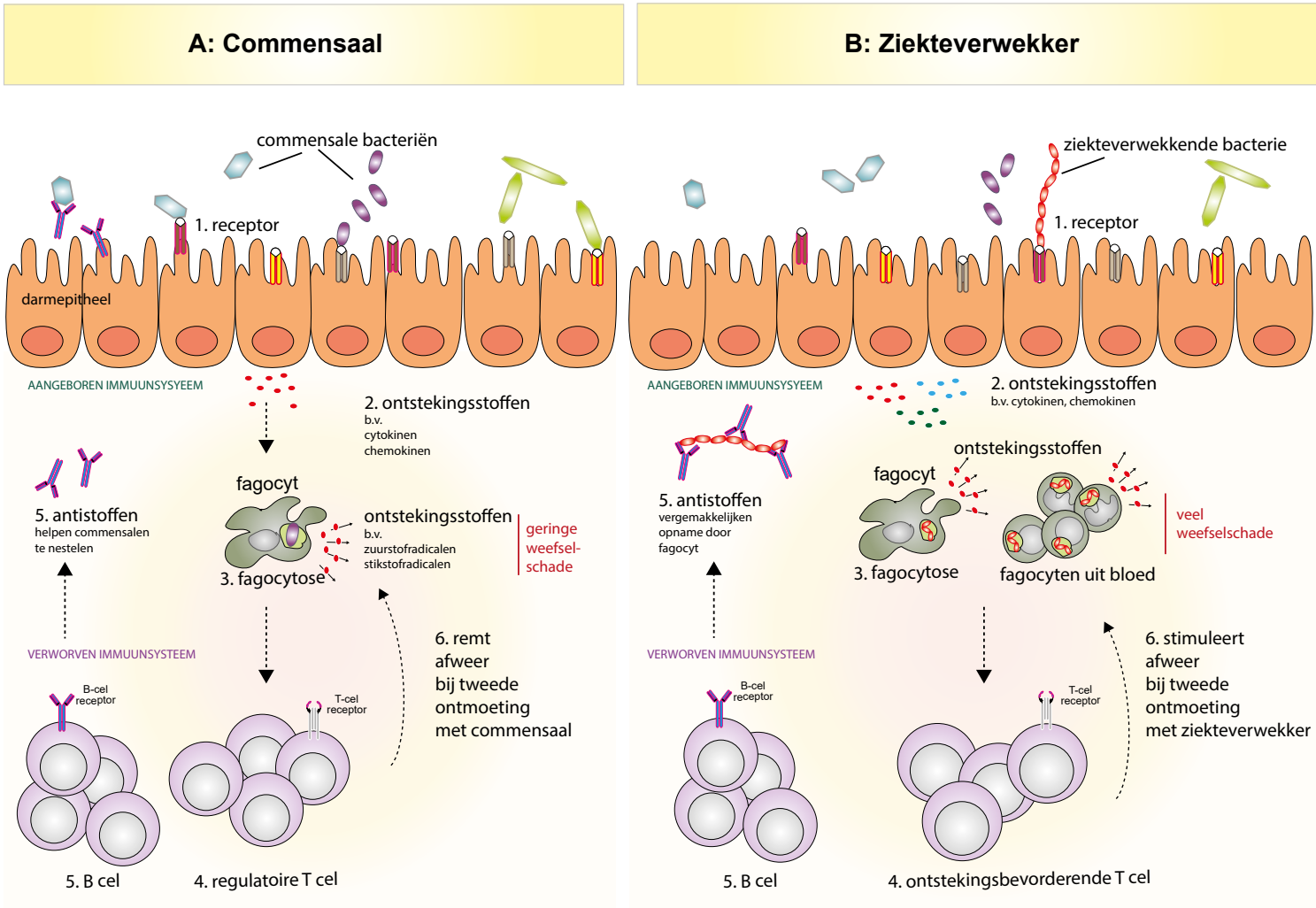
Het afweersysteem als hoeder en scheidsrechter

DR. JANNEKE SAMSOM

Met een grootte van ongeveer 200 m^2, ruwweg een tennisveld, vormen de slijmvliezen van de darm het grootste oppervlak van het menselijk lichaam dat in contact staat met de buitenwereld. Dit oppervlak is nodig voor de opname van voedingstoffen, de belangrijkste functie van de darm. Onschadelijke darmbacteriën, ook wel commensalen genoemd, leven in grote aantallen in onze darm en zijn cruciaal voor de vertering van voedsel. Het nadeel van ons grote darmoppervlak is dat het ook een makkelijke toegangspoort is voor schadelijke bacteriën, virussen en giftige stoffen.

Om infectie met schadelijke indringers tegen te gaan, heeft de darm een verdedigingsleger van ongeveer $50x10^9$ afweercellen (immuuncellen) die ziekteverwekkers kunnen signaleren en vernietigen. Het afweersysteem (immuunsysteem) moet wel zorgen dat het alleen de schadelijke bacteriën aanvalt en de commensalen met rust laat. Daarvoor moet het aan de ene kant miljoenen commensalen leren kennen en hun aanwezigheid tolereren, aan de andere kant een enkele ziekteverwekkende bacterie direct herkennen en vernietigen. Voor een evenwicht tussen effectieve afweer tegen ziekteverwekkers en maximale tolerantie voor commensalen is een complexe samenwerking tussen het aangeboren immuunsysteem en het verworven immuunsysteem nodig.

Wanneer een ziekteverwekker voor het eerst het lichaam binnenkomt, zullen de afweercellen van het aangeboren immuunsysteem van de darm snel reageren met het maken van ontstekingsstoffen, zoals zuurstofradicalen, chemokinen en *cytokinen*, die nodig zijn om immuuncellen aan te zetten tot



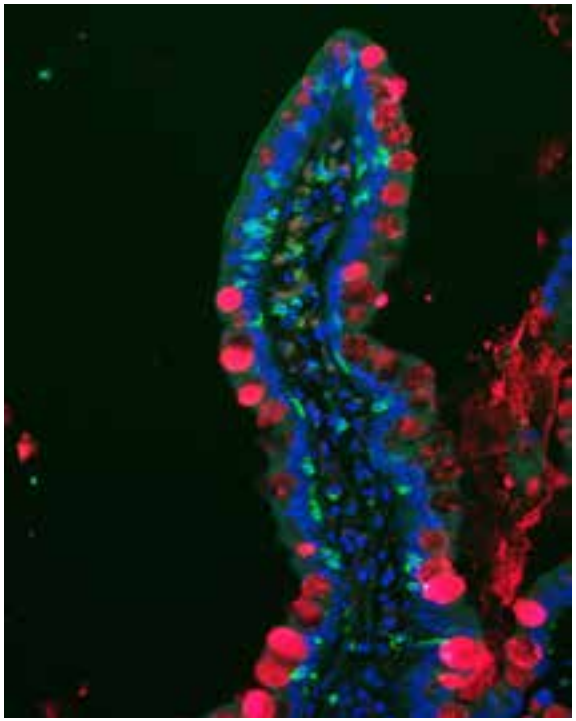
Het immuunsysteem reageert verschillend op commensale en ziekteverwekkende bacteriën. 1 Receptoren op de darmepitheelcellen herkennen de bacteriën aan hun moleculaire structuren zoals suikerketens of vetten. 2 In reactie hierop maken de epitheelcellen een cocktail aan ontstekingsstoffen afhankelijk van de soort bacterie. 3 De ontstekingsstoffen zetten fagocyten aan om bacteriën op te nemen en af te breken. In geval van een ziekteverwekker komen witte bloedcellen (ook fagocyten) vanuit de bloedbaan het darmweefsel binnen om te helpen. Tijdens het afbreken van bacteriën maken de fagocyten ook ontstekingsstoffen die schadelijk zijn voor het omliggende darmweefsel. 4 (A) In reactie op een commensaal worden regulatoire T-cellen aangemaakt die precies herinneren dat de bacterie onschadelijk is, die continu door de darm patrouilleren en bij een tweede ontmoeting de fagocyten remmen. 4 (B) De ziekteverwekker veroorzaakt vorming van ontstekingsbevorderende T-cellen die met precisie cellen kunnen doden waarin schadelijke bacteriën zijn gaan nestelen, zetten fagocyten aan tot meer actie en geven signalen aan de antigeenspecifieke B-cellen. 5 (A, B) B-cellen maken antistoffen die de buitenkant van een bacterie kunnen bedekken. 5 (A) Deze antistoffen helpen de commensale bacteriën om in de darm te nestelen. 5 (B) Antistoffen die een ziekteverwekker bedekken maken de opname door een fagocyt veel gemakkelijker.

het opruimen van de ziekteverwekker. Helaas is het aangeboren immuunsysteem niet erg precies en de productie van teveel van deze ontstekingsstoffen geeft weefselschade. De reactie van afweercellen van het verworven immuunsysteem op een indringer moet eerst aangemaakt worden, en is dus trager, maar veel preciezer en voorkomt onnodige schade. Naast precisie heeft het verworven immuunsysteem ook een 'geheugen' waardoor het bij een tweede ontmoeting met dezelfde ziekteverwekker wél snel kan reageren.

Aangeboren immuunsysteem

De slijmvliescellen in de darm, de epitheelcellen, zijn nauw met elkaar verbonden. Ze vormen niet alleen een fysieke barrière tegen indringers maar herkennen met verschillende 'antennes' (receptoren) op hun oppervlak ook bacteriën aan hun moleculaire structuren zoals suikerketens of vetten op de bacteriewand. Bij herkenning van zo'n structuur, doordat het bindt aan een van de receptoren, maakt de epitheelcel een ontstekingsstof. Bacteriesoorten hebben allemaal andere combinaties van deze moleculaire structuren, waardoor de epitheelcel een passend patroon aan ontstekingsstoffen zal voortbrengen. Ziekteverwekkers hebben andere combinaties van structuren dan commensalen omdat zij bijvoorbeeld giftige moleculaire structuren dragen of uitscheiden die een commensaal niet maakt. De ontstekingsstoffen roepen witte bloedcellen van het aangeboren immuunsysteem op om vanuit de bloedbaan het darmweefsel binnen te komen. Witte bloedcellen kunnen heel effectief ziekteverwekkende bacteriën opnemen en afbreken, door ze eerst geheel te omsluiten, in een vacuole in de cel op te nemen en te verteren. Dit heet fagocytose. Deze amoebe-achtige witte bloedcellen, ook wel fagocyten of vreetcellen genoemd, eten alles op wat vreemd is.

T-cellen (groengekleurd) zijn op patrouille in een dunnedarmvlok. De slijmproducerende epitheelcellen zijn rood aangekleurd en de kernen van alle cellen zijn blauw gekleurd zodat de structuur van het weefsel zichtbaar is.



Het verworven immuunsysteem

Om weefselschade te beperken zijn reactiesnelheid en precisie belangrijke onderdelen van de afweerreactie. De B- en T-lymfocyten zijn speciale witte bloedcellen van het verworven immuunsysteem die deze eigenschappen hebben. Zij dragen een receptor die 'op maat' gemaakt kan worden voor het herkennen van lichaamsvreemde eiwitten, *antigenen* genoemd. Door de grote variatie aan bouwstenen voor deze receptoren zijn er bijvoorbeeld voor een T-celreceptor naar schatting 10^{20} combinaties mogelijk waardoor bacteriële eiwitten uiterst precies herkend kunnen worden. Dit heet antigeenspecifieke herkenning. Wanneer een ziekteverwekkende bacterie voor het eerst het lichaam binnendringt, duurt het dagen tot weken voordat deze antigeenspecifieke T-cellen zijn aangemaakt. Echter, als dit eenmaal gebeurd is worden er geheugen-T-cellen gevormd die de antigeenspecifieke

receptor bezitten en in het darmweefsel 'patrouilleren'. Wanneer patrouillerende cellen een ziekteverwekker opnieuw ontdekken, is de afweerreactie snel, precies en effectief.

B-cellen maken antistoffen die de buitenkant van een bacterie kunnen bedekken waardoor opname door een fagocyt veel makkelijker wordt. Deze antistoffen hebben net zoals de T-celreceptor een hele grote variatie waardoor een vreemde bacterie heel precies herkend wordt.

Er zijn twee groepen T-cellen: de ontstekingsbevorderende T-cellen en de ontstekingsremmende regulatoire T-cellen. De ontstekingsbevorderende T-cellen kunnen cellen doden waarin schadelijke bacteriën of virussen zijn gaan nestelen, zetten fagocyten aan tot meer actie en geven signalen aan de antigeenspecifieke B-cellen. De regulatoire T-cellen vormen het geheugen voor wat onschadelijk is en onderdrukken juist als 'scheidsrechters' ongewenste reacties van andere immuuncellen als er onschadelijke commensalen of voedingseiwitten het lichaam binnenkomen.

Bij muizen hebben darmbacteriën direct effect op het immuunsysteem

Continu aanpassen en tolereren

Bij geboorte wordt de darm voor het eerst gekoloniseerd met commensale bacteriën. In de eerste weken na de geboorte leert het darmimmuunsysteem de onschadelijke, lichaamsvreemde bacteriën kennen. Eerst maken de epitheelcellen nog ontstekingsstoffen zodra hun receptoren de moleculaire structuren van de bacterie herkennen, maar door het herhaalde contact en de afwezigheid van 'signalen van gevaar' zoals de giftige moleculaire structuren van een ziekteverwekker, past de cel zich aan en reageert minder. De herhaalde herkenning van onschadelijke bacteriën zorgt dat de epitheelcel zijn 'volumeknop' zachter zet en minder ontstekingsstoffen maakt. Dit ontstaan van tolerantie voor commensalen zorgt ervoor dat we niet continu darmontstekingen hebben.

De immuuncellen blijven wel alert en reageren nog steeds op 'signalen van gevaar' zoals de giftige moleculaire structuren van een ziekteverwekkende *Salmonella*-bacterie omdat deze via de receptoren op de epitheelcel een veel krachtigere alarmerende combinatie van ontstekingsstoffen veroorzaakt waardoor de *Salmonella* snel verwijderd zal worden.

Ook het verworven immuunsysteem leert de commensale bacteriën kennen. Het ontwikkelt een leger van de ontstekingsremmende regulatoire T-cellen, die de commensalen herkennen en ongewenste reacties van andere immuuncellen op deze goedaardige bacteriën onderdrukken.

Leven zonder bacteriën

Onderzoek met speciale bacterievrije, steriele, muizen heeft ons geleerd hoe belangrijk de commensale bacteriën in onze darm zijn, niet alleen voor voedselopname, maar ook voor de vorming van ons immuunsysteem. Deze muizen hebben bijvoorbeeld verlaagde aantallen T-cellen in de darm maar ook in niet-slijmvliesachtige gebieden zoals de milt. Ze hebben verminderde antistofproductie en fagocyten kunnen minder goed bacteriën doden. Door deze verminderde immuunontwikkeling zijn deze muizen gevoeliger voor infecties met ziekteverwekkende bacteriën zoals *Salmonella* of *Listeria* maar kunnen zij ook minder goed tolerantie ontwikkelen voor onschadelijke lichaamsvreemde eiwitten uit bacteriën of voedsel. Wanneer de bacteriële kolonisatie in deze muizen wordt hersteld door het toedienen van bijvoorbeeld bacteriën uit de poep van normale, niet steriele muizen, herstellen ook deze immuunfuncties weer.

Als het afweersysteem het mis heeft

In sommige mensen ontstaan er fouten in de ontwikkeling van tolerantie voor commensale bacteriën. De afweercellen gaan de commensalen zien als schadelijk. Omdat je de bacteriën niet weg kunt

halen, hebben deze patiënten een darmontsteking die eigenlijk nooit over gaat (de ziekte van Crohn). De ziekte verschilt van patiënt tot patiënt en zit soms overal of soms alleen op één plek in de darm. Alle patiënten worden behandeld met medicijnen die de ontsteking remmen. Bij een groot deel van de patiënten helpt dit goed, maar bij sommigen niet. De ontsteking veroorzaakt steeds meer schade en de patiënt moet geopereerd worden om het beschadigde stuk darm te verwijderen. Welke fout het immuunsysteem maakt, wordt momenteel onderzocht. Gaat bijvoorbeeld de volumeknop op de epitheelcel niet op zacht, is er een receptor kapot, of maakt de darm niet genoeg regulatoire T-cellen aan? Inzicht in het achterliggende mechanisme kan in de toekomst misschien helpen te voorspellen welke patiënt op welke medicijnen goed gaat reageren en bij wie de ziekte echter snel erger wordt.

Microbioom, metabolisme en obesitas

PROF. DR. DIRK-JAN REIJNGOUD EN PROF. DR. BERT GROEN

Sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw zien we een bijna lineaire toename van obesitas. Met name in de Westerse en Aziatische werelddelen is obesitas een toenemend probleem. Gebrek aan lichaamsinspanning en een toename van voedselinname worden algemeen aangewezen als de voornaamste oorzaak. De laatste jaren komt ook de invloed van het darmmicrobioom steeds meer in beeld als mogelijke oorzaak.

Een eerste aanwijzing dat het microbioom van belang is voor de ontwikkeling van obesitas kwam uit studies met ratten die in een steriele omgeving zijn geboren en opgegroeid, en dus geen darmbacteriën hebben. Wanneer die ratten gevoerd werden met een vetrijk dieet werden ze in tegenstelling tot een normaal gehuisveste controlegroep niet dik. Werd vervolgens de feces van de controleratten aan de steriel opgegroeide ratten gevoerd dan werden die op een vetrijk dieet alsnog dik. Vervolgexperimenten in muizen waarbij feces van dikke muizen aan dunne muizen werd gegeven bevestigden de invloed van het darmmicrobioom op de energiehuishouding in knaagdieren. Ontvangers van feces van dikke muizen werden dik en dikke muizen werden dunner van feces van dunne muizen. Voor knaagdieren is de invloed van feces op de energiehuishouding in ieder geval onomstotelijk vastgesteld.

Of dit voor mensen ook het geval is moet nog bewezen worden. Fecestransplantaties bij mensen hebben hiervoor nog geen aanwijzingen gegeven maar dit soort onderzoek is bij mensen ook veel moeilijker te realiseren. Wel laten de experimenten bij mensen verschillen in het suikermetabolisme zien wat toch een eerste aanwijzing is dat

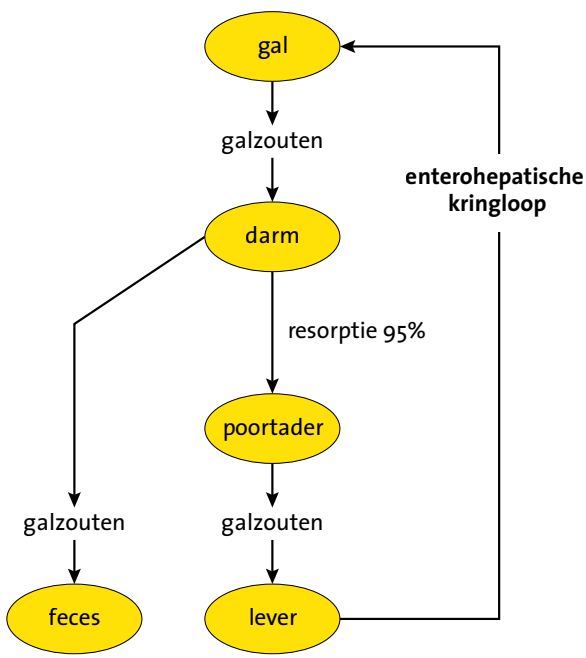
ook bij mensen het darmmicrobioom invloed uitoefent op de energiehuishouding. Over het mechanisme waarlangs bacteriën deze invloed uitoefenen is nog weinig bekend.

Kracht van korteketenvetzuren

Darmbacteriën zijn in staat voedingsvezels efficient om te zetten in korteketenvetzuren (acetaat, propionaat en butyraat) die via de darm in het lichaam verbrand kunnen worden en zo bijdragen aan energievoorziening. Deze bijdrage is echter heel gering vergeleken met de hoeveelheid voedselcomponenten die al in de dunne darm worden opgenomen en de bacterierijke dikke darm nooit bereiken. Onderzoek in muizen met voedsel waaraan korteketenvetzuren zijn toegevoegd heeft laten zien dat deze de gewichtstoename in muizen op een hoog vet dieet krachtig kunnen remmen.

Het lijkt erop dat de korteketenvetzuren in staat zijn met name het energieverbruik in vetweefsel te beïnvloeden. Experimenten met aan het dieet toegevoegde voedingsvezels geven een vergelijkbaar resultaat maar zijn wat moeilijker interpreteerbaar omdat bij de vertering van voedingsvezels ook andere stoffen dan korteketenvetzuren vrijkomen. Of dit de verklaring is voor de effecten van fecestransplantaties bij muizen blijft de vraag. Er zijn wel verschillen in bacteriesoorten in feces van dikke muizen ten opzichte van dunne muizen waargenomen, maar er is niet gebleken dat deze verschillen ook aanleiding geven tot een veranderde productie van korteketenvetzuren.

Naast butyraat, propionaat en acetaat maakt het microbioom nog een heleboel andere stoffen die ook het metabolisme van de gastheer kunnen beïnvloeden maar waar op een paar uitzonderingen na eigenlijk nog weinig van bekend is. Eén van die stoffen is trimethylamineoxide (TMAO). Deze stof werd gevonden in bloed van Amerikanen met hart- en vaatziekten en is afkomstig van door bacteriën omgezet choline en carnitine. Met name carnitine komt veel voor in rood vlees en kan bijdragen aan de correlatie tussen roodvleesconsumptie en het voorkomen van hart- en vaatziekten. Ook energiedrankjes zoals Red Bull bevatten veel carnitine dat als smaakmaker wordt toegevoegd. Het verdient dan ook aanbeveling om de consumptie van dit soort drankjes te matigen.



De enterohepatische kringloop van galzouten. Galzouten worden opgenomen in de darmen en via het bloed (de poortader) naar de lever getransporteerd voor hergebruik. Slechts een klein deel verdwijnt via de feces.

Een nieuwe rol voor galzouten

Belangrijk zijn verder de stoffen (metabolieten) die van de gastheer zelf afkomstig zijn en door de bacteriën maar gedeeltelijk afgebroken worden. Een goed voorbeeld hiervan zijn de galzouten. Deze verbindingen worden gemaakt uit cholesterol in de lever en vervolgens uitgescheiden via de gal naar de darm. Hier dienen ze in eerste instantie om vet uit het voedsel op te lossen, maar de laatste 10 jaar is gebleken dat galzouten ook heel belangrijk zijn voor de regulering van de verwerking van voedsel. De galzouten verdwijnen dan ook niet direct met de feces. In het laatste stuk van de dunne

darm worden ze opnieuw opgenomen om vervolgens via het bloed (poortader) weer bij de lever aan te komen, waarna ze een nieuw rondje kunnen maken. Deze zogenaamde enterohepatische cyclus van galzouten is buitengewoon omdat de heropname in de regel meer dan 95% is. De 5% van de galzouten dat toch in de dikke darm aankomt, wordt afgebroken door bacteriën. Dit metabolisme verandert de fysisch chemische eigenschappen van de galzouten zodat ze gedeeltelijk samen met calcium afkomstig uit de voeding neerslaan en afgevoerd kunnen worden. Er is echter ook een gedeelte dat na bacteriële conversie weer opgenomen wordt door de epitheelcellen in het dikkedarmslijmvlies. Dit lijkt van belang omdat juist deze veranderde galzouten belangrijke functies in de regulering van het metabolisme kunnen vervullen. Na een maagverkleiningsoperatie die groot gewichtsverlies tot gevolg heeft, gaat de concentratie van galzouten in het bloed omhoog. Dit zou kunnen wijzen op een rol van galzouten in het ontstaan van obesitas. Experimenten bij muizen waar een maagverkleining is uitgevoerd lijken in die richting te wijzen. Of dit bij mensen ook zo werkt moet nog onderzocht worden.

Voorlopig wijzen vooral experimenten met knaagdieren erop dat het darmmicrobioom op verschillende manieren invloed uit kunnen oefenen op het energiemetabolisme. Vooral de korteketenvetzuren acetaat, propionaat en butyraat lijken hierbij een belangrijke rol te spelen. Goed gecontroleerde experimenten bij de mens zijn echter nog niet uitgevoerd. Het is dus nog te vroeg om te kunnen concluderen dat het darmmicrobioom ook bij de mens een belangrijke rol speelt in de regulering van energiemetabolisme en dus ook obesitas.

De invloed op ons brein

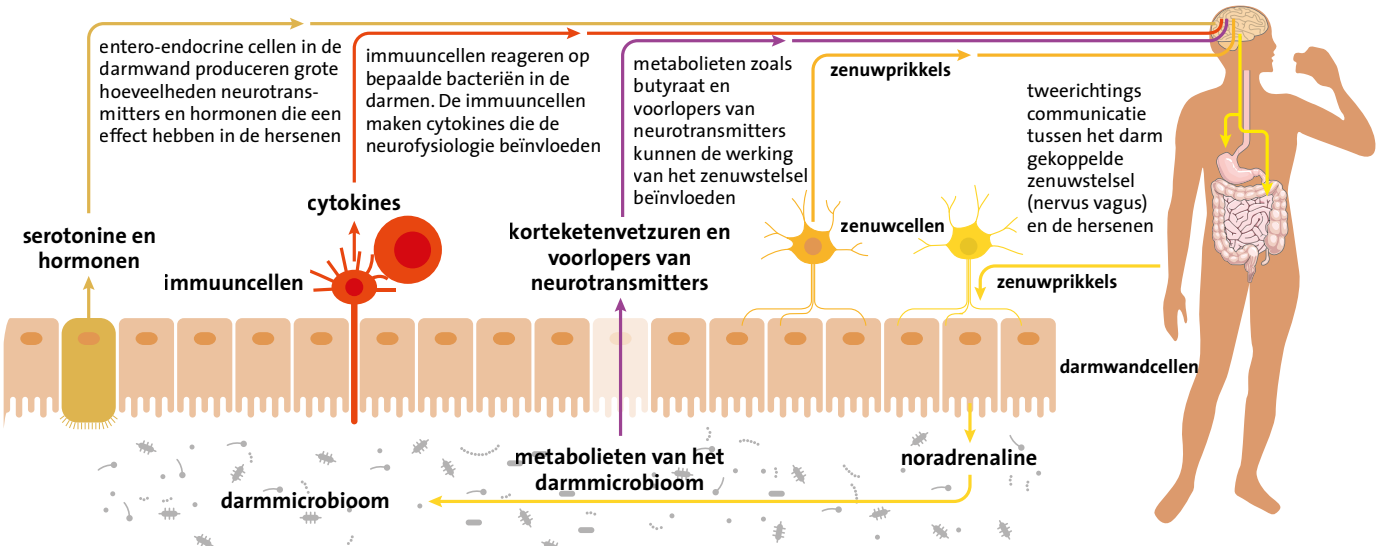
DR. SAHAR EL AIDY

Na miljoenen jaren van co-evolutie is er een harmonieuze relatie tot stand gekomen tussen de mens en zijn microbioom. Een aantal van deze micro-organismen blijkt zelfs in staat het menselijk gedrag te beïnvloeden, wat suggereert dat bacteriën controle kunnen hebben over onze hersenen. Zo eng is het gelukkig niet. Langzamerhand wordt duidelijk dat er een heus gesprek plaatsvindt tussen ons lichaam en ons microbioom.

Achterhalen wat er in deze conversatie wordt gezegd en hoe we in staat zouden kunnen zijn om de toon van het gesprek te veranderen ten gunste van onze geestelijke gezondheid is verre van eenvoudig. Ten eerste omdat niemand de precieze samenstelling van een gezond microbioom kan definiëren en ten tweede omdat het optimale recept waarschijnlijk verschilt van persoon tot persoon. Daarnaast is het alles behalve gemakkelijk om het recept naar wens aan te passen door specifieke micro-organismen blijvend in het microbioom van de darm te introduceren of eruit te verwijderen. Bovendien is het nog allerminst duidelijk hoe de bacteriën in de darm het contact met onze hersenen precies onderhouden, alhoewel de wetenschap op dit gebied wel grote vorderingen maakt en er verschillende conversatiescenario's worden onderzocht.

Gespreksroutes

De conversatie van het darmslijmvlies met de rest van ons lichaam wordt beïnvloed door het darmmicrobioom. Signalen vanuit de darm kunnen direct worden doorgegeven aan de hersenen via de zogenaamde 'nervus vagus', een zenuwbaan die het aan de darm gekoppelde zenuwstelsel, ook wel het tweede brein genoemd, verbindt met het centrale zenuwstelsel (onze hersenen). Dat 'tweede



Communicatie tussen de darmen, darmbacteriën en de hersenen.

brein' speelt een belangrijke rol in het besturen van de functies van ons darmsysteem. Onze darm is het enige orgaan in ons lichaam dat een 'eigen' zenuwstelsel heeft met een netwerk van zenuwcellen (neuronen) dat ongeveer even ingewikkeld is als het zenuwnetwerk in ons ruggenmerg. Het is slecht voor te stellen dat het tweede brein alleen zou dienen om zaken als darmperistaltiek en andere typische darmfuncties te controleren. Waarschijnlijk dient het ook om te luisteren naar die triljoenen bacteriën die in onze darm gehuisvest zijn, en die informatie vervolgens naar onze hersenen te sturen.

Meer indirecte vormen van communicatie maken gebruik van de signaalmoleculen van het immuunsysteem of de hormonen die de darmslijmvliezen produceren en via de bloedbaan de activiteit van de hersenen kunnen beïnvloeden. Bovendien 'spreken' bacteriën en zenuwcellen chemisch gezien gedeeltelijk dezelfde taal. Bacteriën kunnen dezelfde chemische stoffen maken die hersencellen gebruiken voor communicatie (neurotransmitters). Door bacteriële productie van neurotransmitters als serotonine, norepinefrine en dopamine verandert het gedrag en de stemming van de gastheer. Darmbacteriën fungeren als kleine fabrieken van verschillende neuro-actieve stoffen.

Breinontwikkeling

De eerste levensfase van een baby is een belangrijke en unieke periode als het gaat om hersenontwikkeling. Het directe contact dat tijdens de geboorte plaatsvindt tussen het vaginale microbioom van de moeder en het kind en de daaropvolgende kolonisatie van de babydarmen, legt het fundament voor de rol van micro-organismen in de ontwikkeling van de hersenen. In die eerst periode van het leven is de hersenontwikkeling zeer gevoelig voor invloeden vanuit de omgeving. Wanneer de samenstelling van het vaginale microbioom van de moeder verandert door bijvoorbeeld stress, dieet, infectie of antibioticagebruik, heeft dat gevolgen voor de manier waarop de babydarmen worden gekoloniseerd en daarmee op de ontwikkeling van het immuunsysteem, het metabolisme en zeker ook de hersenen. Dit heeft direct consequenties voor de gezondheid van het kind, ook op de langere termijn.

Experimenten met muizen hebben aangetoond dat stress bij de moeder voor de geboorte gevol-

gen heeft voor het microbioom in de pasgeboren muizen. Wanneer de muizen volwassen zijn, is het afwijkende microbioom weer volledig genormaliseerd en is het niet te onderscheiden van dat van 'normale' muizen. Echter, als deze muizen worden blootgesteld aan stress reageren ze heel anders dan 'normale' muizen. Dit zou kunnen suggereren dat het voorkomen van prenatale stress een manier kan zijn om het microbioom, en daarmee de ontwikkeling van het pasgeboren kind, gunstig te beïnvloeden.

Angsten en depressies

De bacteriën in onze darm bepalen mede wie er angsten of depressies krijgt. Recente proeven laten zien dat gedrag van dieren te beïnvloeden is door de samenstelling van het darmmicrobioom te veranderen. Angstige muizen veranderden in moedige muizen, en verlegen muizen werden sociaal. Het werd nog spannender toen bleek dat poeptransplantatie van depressieve mensen naar ratten ervoor zorgde dat die ratten tekenen van depressiviteit begonnen te vertonen. Ook studies in kleine groepen mensen geven aan dat toevoeging van specifieke bacteriesoorten aan het dieet, de hersenactiviteit kan beïnvloeden en zo angstproblemen kan onderdrukken.

De constatering dat de darmbacteriën onze hersenen kunnen beïnvloeden, betekent niet dat ons gedrag geheel door hen wordt beheerst. De conversatie tussen ons microbioom en onze hersenen is een daadwerkelijk gesprek en niet een monoloog, en ons gedrag kan ook het darmmicrobioom veranderen.

Gedragsbeïnvloeding

Een manier om de samenstelling van het darmmicrobioom te veranderen is door ons voedsel. Het eten dat paste bij onze evolutionaire geschiedenis is heel anders dan wat we nu kunnen krijgen in de fastfoodrestaurants. Het bevatte veel meer slecht verteerbare ingrediënten die als voedsel dienden voor het microbioom van de dikke darm. Veel van de van oudsher aanwezige bacteriën in ons microbioom dreigen we kwijt te raken door onze nieuwe manier van eten, en daarmee ook de gezondheidsbevorderende effecten van die door co-evolutie geselecteerde bacteriën. Mogelijk kunnen we dit verlies corrigeren door meer van die onverteerbare ingrediënten terug te brengen in ons dieet.

Darmbacteriën bepalen mede wie er angsten of depressies krijgt

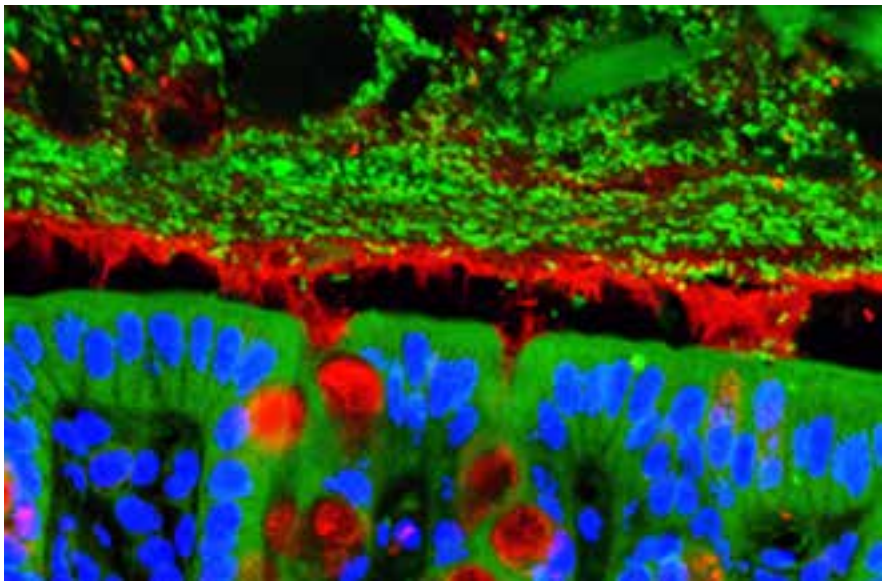
Een ander dieet kan leiden tot veranderingen in de chemische en fysiologische samenstelling van onze hersenen, en op die manier ons gedrag en stemming beïnvloeden. Dat soort voedselingrediënten wordt wel stemmingsvoedsel of *mood foods* genoemd. Voedsel dat bijvoorbeeld veel van het aminozuur tryptofaan bevat, zoals vlees of vis, maar ook chocola en sommige zaden en noten, kan een rol spelen in het verbeteren van onze stemming. Tryptofaan is een belangrijke grondstof voor de productie van een aantal neurotransmitters, waaronder serotonine dat een positieve stemming stimuleert. Door consumptie van meer voedingsmiddelen die rijk zijn aan dit aminozuur kan onze stemming verbeteren, waarbij het darmmicrobioom kan bijdragen aan de omzetting van tryptofaan en dus de stemmingsverbetering.

De relatie tussen het microbioom en de neurobiologie van onze hersenen is een betrekkelijk nieuw concept waaraan veel onderzoek wordt gedaan, maar waar we nog heel veel niet van snappen. Het zal dus nog wel even duren voor we die kennis kunnen inzetten voor de geestelijke gezondheid van de mens. Tot dusver zijn de studies die in mensen zijn gedaan uitgevoerd met kleine groepen mensen en met wisselend resultaat. Een steeds groter wordend aantal dierstudies geeft echter aan dat hier veel te bereiken zou kunnen zijn. Daarnaast valt niet te ontkennen dat mensen die ziek geworden zijn door een darminfectie, of die een antibioticumkuur krijgen of

hun dieet drastisch veranderd hebben, vaak ook een verandering van hun stemming of gedrag vertonen.

Hoge verwachtingen

Als we de communicatie tussen het darmmicrobioom en onze hersenen beter begrijpen, biedt dat grote mogelijkheden voor wetenschappers en clinici om te werken aan alternatieve therapieën in de geestelijke gezondheidszorg. Het is opmerkelijk dat verschillende gedragsstoornissen vaak gepaard gaan met darmklachten of voedselallergieën, zoals autisme, ADHD, angstsyndromen of depressie. Bovendien gaat een aantal degeneratieve hersenziekten, zoals de ziekte van Parkinson of Alzheimer, vaak gepaard met darmproblemen. Mogelijk speelt het microbioom een rol in het ontstaan of de ernst van deze problemen, en zijn er dus manieren te bedenken om die rol te beïnvloeden. Op dit moment is dit echter nog toekomstmuziek en de daadwerkelijke effectiviteit van dit soort benaderingen moet nog blijken.



Homeostase in de darm. Een muur van darmepitheelcellen die als pilaren naast elkaar staan, voorzien van een dikke slijmlaag (fluorescerend rood) vormt het grensvlak tussen het lichaam en de miljarden darmbacteriën (fluorescerend groen) die bovenop de slijmlaag liggen. Slijmcellen produceren voortdurend slijm, zichtbaar als roodgekleurde blaasjes in de cellen, om de laag intact te houden.

In en uit balans met bacteriën

PROF. DR. JERRY WELLS EN DR. IR. PETER VAN BAARLEN

Het microbioom van de darm bevat vooral bacteriën die geen kwaad doen en kunnen bijdragen aan onze stofwisseling en voedselvertering, maar bevat daarnaast ook een aantal bacteriesoorten die ons ziek kunnen maken. Zowel de nuttige als de ziekmakende bacteriën zijn lichaamsvreemd, en het immuunsysteem van gezonde mensen is feilloos in staat om het lichaam op de juiste manier te beschermen tegen de verschillende bacteriesoorten.

Poortjes in de epitheelmuur

Het darmepitheel, een hermetisch afsluitende cellaag in de darmwand, wordt bedekt door een zelfgemaakte slijmlaag als eerste hindernis. Achter de epitheel-'muur' bevindt zich een bindweefsellaag, een tweede hindernis waar afweercellen het lichaam verder beschermen. Epitheel en bindweefsellaag beschermen ons lichaam tegen onschadelijke bacteriën, en waar nodig voeren ze een allesvernietigende immuunrespons uit tegen ziekteverwekkende bacteriën zodra deze de darmwand passeren. Het vermogen van de darm om tolerant om te gaan met het microbioom leidt tot *homeostase*, een toestand waarin alle stofwisselingsprocessen en afweerreacties in de darm in evenwicht zijn met zijn miljarden lichaamsvreemde bacteriën.

Een muur van slechts één cellaag dik scheidt ons dus van miljarden bacteriën. Sommige bacteriën kunnen door de zogenaamde M-cellen, speciale cellen die als 'poortjes' in het epitheel aanwezig zijn, de epitheelmuur passeren en het voedzame bindweefsel bereiken. De aanwezigheid van bacteriën in het bindweefsel is maar van korte duur. Immuuncellen die in het bindweefsel patrouilleren doden heel snel en agressief bacteriën, en

indien nodig worden geïnfecteerde bindweefselcellen meteen mee opgeruimd. Het toelaten van bacteriën door de M-cel-poortjes is dus eigenlijk alleen een manier van het lichaam om het immuunsysteem steekproeven te laten nemen van het microbioom.

Communicatiefouten in de verdediging

Er is een hechte samenwerking tussen het epitheel en het achtergelegen bindweefsel om verstoringen van het evenwicht, bijvoorbeeld na iets verkeerds gegeten te hebben, binnen enkele uren te corrigeren en de homeostase te herstellen. Die samenwerking loopt via allerlei chemische signalen die in gezonde mensen op het juiste moment, de juiste plek en in de juiste dosering worden geproduceerd.

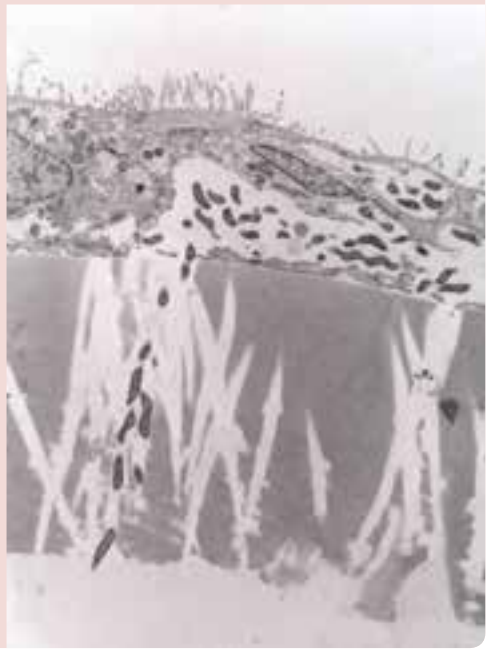
Bij mensen die lijden aan chronische darmontstekingsziekten als de ziekte van Crohn gaat er echter iets mis in de communicatie tussen epitheel en bindweefsel, waardoor een verstoring van het

Samenleven met kwaadwillende bacteriën

PROF. DR. JERRY WELLS EN DR. IR. PETER VAN BAARLEN

Een gezonde darm bevat naast nuttige bacteriën ook lage aantallen bacteriën die irriterende stoffen maken en de darmwand kunnen passeren. Deze bacteriën bedreigen dus de gezondheid. Normaal groeien deze ziekteverwekkende bacteriën niet uit doordat ze letterlijk overgroeid worden door het enorme aantal onschadelijke bacteriën in dezelfde darm. Wanneer onschadelijke en nuttige bacteriën tijdens dysbiose in een bepaald deel van de darm verdwijnen, krijgen de ziekteverwekkende bacteriën ineens de gelegenheid om zich te vermenigvuldigen, de beschikbare ruimte te bezetten en uiteindelijk de darmwand te passeren. Met name het ondergaan van antibioticatherapie is een beruchte oorzaak van het verdwijnen van nuttige bacteriën; en helaas zijn ziekteverwekkende bacteriën steeds vaker resistent tegen antibiotica. Sommige ziekteverwekkende bacteriën maken gifstoffen die de darm ernstig kunnen beschadigen. Een goed voorbeeld hiervan is de beruchte bacterie *Clostridium difficile,* die regelmatig problemen geeft bij mensen die antibiotica hebben geslikt. Dit soort bacteriën, die door veranderingen in hun omgeving hun 'levensstijl' kunnen aanpassen van neutraal naar ziekteverwekkend, worden 'pathobionten' genoemd. Een wolf in schaapskleren. De term 'pathobiont' wordt gebruikt om het contrast aan te geven met bacteriën zoals *Salmonella* en *Campylobacter,* die zodra ze met menselijke weefsels in contact komen ziekte veroorzaken en die zich zelfs kunnen vermenigvuldigen binnenin menselijke cellen: dit type bacteriën noemen we 'pathogeen'. Waar pathobionten afhankelijk zijn van veranderingen in hun onmiddellijke omgeving om hun ziekteverwekkend vermogen te activeren, zijn pathogenen onder alle omstandigheden in staat om hun gastheer te infecteren en ziek te maken zodra er direct contact tussen pathogeen en gastheer heeft plaatsgevonden. De mate van infectie en daaruit voortvloeiende ziekte of schade is onder meer afhankelijk van de efficiëntie van het afweersysteem van de patiënt.

De pathogene bacterie *Campylobacter jejuni,* zichtbaar als zwarte ovaaltjes, zwemt met behulp van z'n zweepharen dwars door cellen van een darmepitheelcellijn heen (de grijze, harige structuren bovenin) en door poreuze kanaaltjes (witte strepen) van een daaronder gelegen kweekfilter (grijs).



Ziekte-verwekkende bacteriën worden in toom gehouden door 'goede' bacteriën

evenwicht niet meer binnen enkele uren of zelfs dagen gecorrigeerd kan worden. Darmschade is het gevolg, met allerlei nadelige consequenties voor de patiënt.

Hoe kan dit samenspel zo verstoord raken? Bij de ziekte van Crohn wordt dit veroorzaakt door kleine foutjes in het mechanisme van het correct verwerken en afhandelen van bacteriën die ingevangen zijn door de poortjes in het epitheel. Kleine foutjes, maar met grote gevolgen, waardoor ook onschadelijke bacteriën die signalen afgeven aan de poortjes van het epitheel onnodig worden aangevallen en vernietigd door de immuuncellen die patrouilleren in het bindweefsel. Sterker nog, dezelfde immuuncellen, opgejaagd door foutieve signalen vanuit het epitheel, vernietigen tegelijk met de onschadelijke bacteriën delen van de poortjes en van de epitheelmuur. Dit leidt tot onherstelbare verstoring van homeostase waarbij zowel de patiënt als het microbioom worden getroffen.

Uit balans

Wanneer de samenstelling van het microbioom uit evenwicht is spreken we van *dysbiose*. Dit kan ook worden veroorzaakt door toediening van breedwerkende antibiotica, overmatige alcoholconsumptie en consumptie van voeding waar veel vet, zout en suiker inzit. Daarbij kunnen nuttige bacteriën verloren gaan. Irriterende stoffenproducerende bacteriën met het vermogen om de darmwand te passeren, normaal overgroeid door nuttige bacteriën, kunnen nu hun kans grijpen en uitgroeien. Zulke bacteriën heten pathobionten, en hun uitgroei kan leiden tot aanzienlijke darmbeschadiging; pathobionten zijn dus erg ongewenst. Wanneer deze ongewenste veranderingen in de microbioomsamenstelling niet snel genoeg terugvallen naar de originele evenwichtstoestand kan langdurige dysbiose optreden met alle gevolgen van dien. Meer en meer wetenschappers en medisch specialisten denken nu dat dysbiose bepaalde darmstoornissen, waaronder de ziekte van Crohn en zelfs gedragsveranderingen, zoals autisme, in de hand kunnen werken.

Een veel gestelde vraag is of dysbiose in de kliniek ook gebruikt kan worden bij het stellen van een diagnose? Helaas is dysbiose verre van eenvoudig vast te stellen. Er is een enorme genetische variatie tussen individuen, en ook is het microbioom van ieder individu anders. In feite zijn fysiologische toestanden als ziek, gezond en homeostase enorm variabel. Er is eerder een 'bandbreedte van gezondheid', waarbij de gezondheidstoestand van een mens wordt bepaald door de uitkomst van het samenspel van genetica, microbioom en levensstijl, waaronder het dieet. Anders gezegd, wat voor de ene persoon goed is, is niet noodzakelijkerwijs ook goed voor een andere persoon. Gezondheid van de mens hangt samen met weerstand tegen incidentele verstoringen als overmatig alcoholgebruik tijdens een avondje doorzakken, of een enorme overdaad aan suiker tijdens een taartbuffet. Gezonde mensen zijn na zo'n alcohol- of suiker-overdaad binnen enkele uren weer in staat om een evenwicht in hun stofwisseling te bereiken, maar mensen die lijden aan suikerziekte lukt dat niet. En dysbiose leidt tot een vertraging van het herstellen van het evenwicht in de menselijke stofwisseling. Hopelijk wordt het in de nabije toekomst mogelijk om specifieke dysbiose vast te stellen en te corrigeren via de voeding, onder meer door consumptie van geselecteerde probiotica.

Afwijkende microbiomen, de kip of

PROF. DR. IR. EDITH FESKENS

De interesse in ons microbioom heeft de afgelopen jaren een haast epische vorm aangenomen. Zo werden in 2003 slechts 135 internationale publicaties aan dit onderwerp gewijd, maar in 2015 al zo'n 6000. En de hoeveelheid ziekten die ondertussen met het microbioom in verband zijn gebracht is al net zo indrukwekkend. Om maar eens enkele voorbeelden te noemen: diverse allergieën, coeliakie, de ziekte van Crohn, het prikkelbare darmsyndroom, dikkedarmkanker, obesitas, type 2 diabetes mellitus, auto-immuunziekten zoals type 1 diabetes, multiple sclerose en reuma, en meer recentelijk ook dementie, depressie en autisme. Als je de wekelijkse persberichten moet geloven is de oplossing voor al deze aandoeningen dan ook duidelijk: verander je microbioom en de ziekte verdwijnt.

Associaties

Nu is het zo dat de meeste van deze aandoeningen chronische ziekten zijn. Ze ontstaan ergens gedurende het leven, worden daarna manifest en gediagnosticeerd, en de behandeling met bijvoorbeeld medicijnen is vervolgens levenslang, zoals bij type 2 of ouderdomsdiabetes. Deze aandoeningen zijn meestal ook multifactorieel: een genetische gevoeligheid speelt een rol, eventueel de voeding in de baarmoeder en tijdens het latere leven beweegpatroon, rookgewoonten, alcoholgebruik, medicijngebruik, psychische factoren, enzovoort.

Het humaan microbioomonderzoek is in eerste instantie dan ook redelijk eenvoudig, men vergelijkt het fecale microbioom van een groep patiënten met die van een groep gezonde controlepersonen. Is er een statistisch significant verschil in bijvoorbeeld enterotype (een karakteristiek ecosysteem van bacteriën), of in hoeveelheid RNA van een bacteriesoort, bijvoorbeeld *Firmicutes* spp., dan wel verschillen in microbioomsamenstelling op andere manieren geïdentificeerd, dan Bingo! Zo werden fecesmonsters vergeleken tussen 23 kinderen met autisme en 31 kinderen zonder autisme. De autismepatiëntjes hadden vaker last van constipatie, en ook een iets andere microbioomsamenstelling.

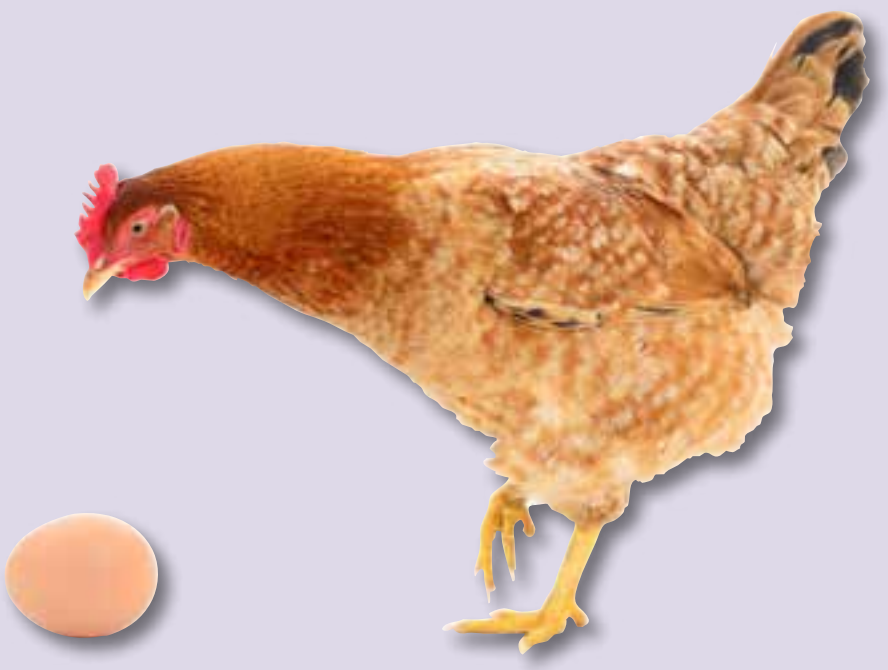
Maar wat zegt dit nu? Vanuit de voedingswetenschappen is bekend dat constipatie wordt veroorzaakt door een lage inname van voedingsvezel, en/of door verminderde lichamelijke activiteit, of eventueel een tekort aan vocht. Deze factoren hebben de microbioomsamenstelling waarschijnlijk ook beïnvloed. Of komen de microbiële verschillen door de aanwezigheid van de aandoening, of immunologische factoren bijvoorbeeld? Kortom, wat is hier nu de kip en wat is het ei?

Dit betekent dus dat we verder moeten kijken dan dit soort associaties. Mooi onderzoek heeft bijvoorbeeld plaatsgevonden met bacterievrije muizen, die na een poeptransplantatie van dikke muizen ook dik werden. Als we de effecten vervolgens ook nog op cellulair en moleculair niveau kunnen verklaren dan kunnen we er veel meer zeker van zijn dat er een causaal verband is. Over een therapie bij mensen moet dan verder worden nagedacht. Zijn poeptransplantaties bij patiënten dan een mogelijk geschikte therapie? Is dat praktisch haalbaar? En wat zijn de langetermijneffecten?

het ei?

Persoonlijke voeding

Of is het verstandiger om de voeding aan te passen? Hierbij denken we in eerste instantie natuurlijk aan de probiotica, mengsels van specifiek bacteriën, zoals Yakult of Activia. Maar ook gefermenteerde voedingsmiddelen zoals yoghurt bevatten mogelijke relevante bacteriën. Er zijn bijvoorbeeld effecten gevonden op diarree bij kinderen in Indonesië, en mensen die regelmatig karnemelk gebruiken hebben een meer diverse bacteriënpopulatie. Maar in het algemeen zijn de resultaten met de huidige probiotica niet overweldigend, en in gezonde mensen lijken ze het microbioom in de dikke darm niet te veranderen.



Wat in het voedingsonderzoek echter steeds duidelijker wordt is dan het niet gaat om *one size fits all*. Meer en meer raken we overtuigd van het belang van wat we noemen *personalised nutrition*: meer en meer zien we dat een specifiek voedingsadvies of therapie niet bij iedereen even goed werkt. Uit recent onderzoek in Israël bleek bijvoorbeeld dat bij de ene persoon het eten van een pizza leidde tot een hogere bloedsuikerconcentratie, en bij een andere persoon juist tot lagere bloedsuikers.

Als we de individuele verschillen in ziektekarakteristieken maar ook de individuele verschillen in het microbioom meenemen en gebruiken om de voedingsinterventie specifieker te maken, en eventueel ook specifieke (darm)bacteriestammen toevoegen aan ons dieet, dan kunnen we misschien meer en snellere gezondheidswinst boeken.

Ten slotte, het moge duidelijk zijn, het onderzoek tot nu toe heeft tot vele interessante hypothesen geleid en ons fascinerend inzicht gegeven in de wereld van de kleine levende cellen in onze darm. Maar de oplossingen en therapieën voor aandoeningen zoals autisme zijn nog niet zo dicht bij als we in sommige ronkende persberichten mogen geloven.



Er verschijnen steeds meer middelen en therapieën om invloed uit te oefenen op de samenstelling van ons microbioom. De vraag is: heeft het effect?

4

Kunnen we ons microbioom beïnvloeden?

Niemand kijkt meer op van extra vezels om de darmbacteriën te stimuleren, of een drankje met probiotica als voor- of nazorg bij een antibioticakuur. Zijn er nog andere middelen en methoden, en hoeveel invloed hebben die? Is er sprake van een oorzakelijk verband?

De zoektocht naar een oorzakelijk verband

DR. CLARA BELZER

Mensen hebben van nature de neiging om patronen te herkennen en verbanden te leggen om tot een verklaring te komen van verschijnselen om hen heen. Daarbij verwart men regelmatig toeval met correlatie, en correlatie met causaliteit, ofwel het oorzakelijk verband. *Causaliteit* betekent dat A invloed heeft op B. Terwijl een *correlatie* alleen aangeeft dat A en B een lineaire samenhang vertonen.

Uit analyse van enorme hoeveelheden data, tegenwoordig big data genoemd, rollen soms verrassende correlaties. Zo is er een sterke correlatie tussen het aantal verdrinkingen in Europa en het aantal ijsjes dat in hetzelfde jaar verkocht werd. Is het eten van ijsjes nu gevaarlijk? Misschien wel voor je gewicht, maar je zal er waarschijnlijk niet sneller door verdrinken. Deze twee waarnemingen hebben in feite niets met elkaar te maken. Het is waarschijnlijker dat er een derde factor in het spel is, die zowel iets met ijs eten als met verdrinken te maken heeft. In dit geval het weer. Wanneer er sprake is van een warme zomer, wordt er meer gezwommen en stijgt het aantal verdrinkingen, ook worden er dan meer ijsjes verkocht.

Zo lijkt er ook een correlatie te bestaan tussen het aantal mensen dat wereldwijd verdrinkt in het zwembad en het aantal keren dat Nicolas Cage in een film te zien was. Het is niet eenvoudig een verklaring te vinden waarom deze twee gebeurtenissen eenzelfde trend vertonen over een periode van 10 jaar. Wat zou dit keer de derde factor zijn? Of berust deze correlatie op puur toeval?

Wie zoekt, zal vinden

Als je maar lang genoeg zoekt, vind je de meest absurde correlaties. Door handig gebruik te maken van de oneindige digitale informatiebronnen op het internet is dit zoeken ineens best eenvoudig geworden. Omdat bij analyse van grotere datasets

zo veel parameters vergeleken kunnen worden, is het risico groot dat er verbanden gevonden worden, terwijl de parameters slechts door louter toeval eenzelfde patroon vertonen. In het geval van Nicholas Cage is de correlatie gevoelsmatig onlogisch, maar aan intuïtie heb je weinig wanneer het om zeer complexe data gaat.

Biologen en clinici proberen massaal correlaties te vinden tussen verschillende microbiomen en de mate van gezondheid. Veelal tonen desbetreffende studies geen causaal verband. Bijvoorbeeld omdat zieke mensen vaak al lang medicijnen slikken en mensen met obesitas al jaren ongezond eten. Deze factoren zullen ook een effect hebben op de ontwikkeling van hun ziekte en de samenstelling van hun microbioom. Bovendien kunnen andere factoren, zoals genetische achtergrond of land van herkomst, een rol spelen bij zowel de uiteindelijke microbioomsamenstelling en de kans op ziekte-ontwikkeling.

De grote uitdaging is om te achterhalen of veranderingen in het microbioom inderdaad een rol spelen bij ziekte. Is er een verklaring voor het feit dat in een dataset van duizenden bacteriën, bepaalde bacteriën correleren met ziekte, of is dit toeval?



Van correlatie naar oorzaak en gevolg

Een goed voorbeeld van een causaliteit tussen de microbioomsamenstelling en ziekteontwikkeling is poeptransplantatie bij patiënten met een *Clostridium difficile* infectie in de darm. Dit micro-organisme kan alleen dan toeslaan wanneer het microbioom van de patiënt verstoord is. Bovendien kan een gunstige microbioomsamenstelling door poeptransplantatie de schadelijkheid van de ziekteverwekker te niet doen.

Er zijn ook voorbeelden waar men een nieuw goedaardig of zelfs een gezondheidsbevorderend micro-organisme op het spoor is gekomen. De bacterie *Akkermansia muciniphila* is een micro-organisme dat door zijn afwijkende afmeting en genetische samenstelling lang verborgen is gebleven voor onderzoekers. *A. muciniphila* lijkt vaker talrijk in een gezond mens en vaker afwezig of schaars in mensen en muizen met obesitas en (pre)diabetes. Onderzoekers hebben het verband tussen deze bacterie en de metabole gezondheid van de gastheer kunnen aantonen. Dat wil zeggen dat in muismodellen het toevoegen van *A. muciniphila* een positief effect heeft op gewichtsbehoud en metabole gezondheid. Een klinische studie met prediabetes-patiënten moet het gunstige effect van het gebruik van dit organisme voor de metabole gezondheid van mensen nog wel bevestigen.

Er zijn momenteel gelukkig veel benaderingen beschikbaar die gebruikt kunnen worden om een oorzakelijk verband tussen het microbioom en gezondheid aan te tonen. Zo zijn er kiemvrije muizen die nog nooit in aanraking zijn geweest met bacteriën. Door deze bacterievrije muizen bloot te stellen aan micro-organismen kan worden

getest wat het effect van specifieke bacteriën is op bijvoorbeeld stofwisseling, vertering of immuunreactie. Een ander voorbeeld zijn celkweekmethoden om een minidarmpje (darmorganoïde) in het lab te laten groeien om zo de reactie van menselijke darmcellen op het toedienen van bacteriën te meten. Er zijn ook darmmodellen die het mogelijk maken om in vitro complexe combinaties van bacteriën uit de darm op te kweken. Hierdoor is het mogelijk om metingen te doen aan bacteriële componenten die normaal in de darm vrijkomen.

Uiteraard geven deze modellen geen uitsluitsel over de effectiviteit van een potentiële behandeling om het microbioom te beïnvloeden en zal er altijd een klinische studie gedaan moeten worden in de beoogde doelgroep. Hopelijk gaan wetenschappers gestaag door met het onderzoek aan het microbioom en kunnen we in de toekomst profiteren van gepersonaliseerde behandelingen tegen ziekten, afgestemd op ons eigen microbioom.

Het gebruik van antibiotica: een kwestie van kiezen

DR. IR. WILLEM VAN SCHAIK

Al miljarden jaren leven eencellige micro-organismen op aarde. Al even lang zijn ze met elkaar in gevecht om schaarse voedingsstoffen die ze nodig hebben om zich te vermenigvuldigen. Een belangrijk wapen in dit gevecht zijn antibiotica, de antimicrobiële stoffen die sommige bacteriën en schimmels zelf produceren. Door de productie van antibiotica kunnen de concurrenten in de groei worden geremd of zelfs worden gedood. Echter, de productie van antibiotica heeft op zijn beurt geleid tot een evolutie van mechanismen die resistentie tegen antibiotica veroorzaken. Deze evolutionaire wapenwedloop tussen antibiotica en resistentie vindt al meer dan twee miljard jaar plaats. Het is dan ook niet verwonderlijk dat antibioticaproducerende én antibioticaresistente bacteriën overal op onze planeet voorkomen, en dus ook een onderdeel zijn van het microbioom van mens en dier.

Een mijlpaal in de strijd van de mens tegen bacteriële infectieziekten was de ontdekking van penicilline door de Britse wetenschapper en Nobelprijswinnaar Sir Alexander Fleming. De vondst van penicilline was toeval. Fleming zocht destijds naar nieuwe antimicrobiële stoffen in de natuur voor de ontwikkeling van geneesmiddelen tegen bacteriële infecties. In september 1928 ontdekte Fleming dat op een voedingsbodem met een ziekteverwekkende bacterie (*Staphylococcus aureus*), een schimmelkolonie was ontstaan die de groei van de bacterie sterk remde. De werkzame stof werd penicilline genoemd, naar de naam van de schimmel (*Penicillium notatum*) die het antibioticum produceerde. Het duurde nog tot het laatste jaar van de Tweede Wereldoorlog voordat penicilline op grote schaal werd toegepast in patiënten, maar het bleek

al snel een formidabel medicijn dat patiënten met levensbedreigende infecties wist te redden.

Ontwikkeling van resistentie

In de daaropvolgende jaren werd een groot aantal natuurlijke antibiotica ontdekt en ontwikkeld tot medicijnen. Even leek het alsof de mensheid de strijd tegen ziekmakende bacteriën definitief had gewonnen. Maar, zoals Fleming zelf al had voorspeld, kwamen er met toenemend gebruik ook steeds meer problemen door resistentie.

Resistentie tegen antibiotica kan veroorzaakt worden door een groot aantal mechanismen. Spontane kleine wijzigingen (*puntmutaties*) in het DNA van de bacterie kunnen er bijvoorbeeld toe leiden dat het antibioticum zijn doel in de cel niet meer kan bereiken of herkennen. Ook kan een bacterie een stuk DNA met een *antibioticumresistentiegen* uit zijn omgeving opnemen. Deze genen coderen voor enzymen die antibiotica kunnen inactiveren, door ze chemisch te wijzigen of ze af te breken. Op dit moment ontstaan er in de gezondheidszorg steeds meer problemen door infecties met antibioticumresistente bacteriën die niet, of zeer moeilijk, te behandelen zijn met antibiotica.

Veel van de infecties die patiënten oplopen in het ziekenhuis worden veroorzaakt door darmbacteriën. Hoewel de meeste bacteriën in de darm onschadelijk zijn, bevinden zich er ook bacteriën, die wel degelijk infecties, bijvoorbeeld van de bloedbaan of de urinewegen, kunnen veroorzaken in verzwakte patiënten. Meestal komen deze bacteriën, zoals *Escherichia coli* of enterokokken, ook bij gezonde mensen voor in het darmmicrobioom, maar daar veroorzaken ze slechts zeer sporadisch infecties. In het ziekenhuis leidt het hoge gebruik van antibiotica in patiënten, tot een sterke selectie voor, en uitgroei van, antibioticaresistente subpopulaties van deze bacteriën in de darmen. Omdat het afweersysteem van patiënten in het ziekenhuis vaak ernstig verzwakt is, zijn zij bijzonder vatbaar voor infecties die worden veroorzaakt door deze bacteriën, en die zich via de darmen kunnen verspreiden naar andere delen van het lichaam.

Voor de snelle resistentie-ontwikkeling van darmbacteriën zijn verschillende redenen. Allereerst worden veel antibiotica oraal ingenomen of ze worden, in het geval van intraveneuze behandeling met een aantal penicilline-achtige antibiotica, door het lichaam via de gal uitgescheiden en komen zo in de darmen terecht. Dat betekent dat darmbacteriën relatief vaak blootgesteld worden aan antibiotica en er sprake is van een grote *selectiedruk* om resistentiemechanismen te verwerven. Verder creëren de dicht op elkaar gepakte bacteriën in de darm een omgeving waarbij resistentiegenen relatief eenvoudig van de ene bacterie aan de andere doorgegeven kunnen worden.

> Verstoringen van het microbioom zijn een belangrijke factor in het ontstaan van ziekenhuisinfecties

Link met chronische aandoeningen?

Er vindt veel wetenschappelijk onderzoek plaats naar het verstorend effect van antibiotica op het microbioom. Door het gebruik van antibiotica worden de darmbacteriën die gevoelig zijn voor het gebruikte antibioticum gedood. Omdat in medische toepassingen vooral breedspectrum antibiotica worden gebruikt, dit zijn antibiotica die werkzaam zijn tegen veel bacteriesoorten tegelijk, kunnen de effecten hiervan op het microbioom aanzienlijk zijn.

Verstoringen van het microbioom door breedspectrum antibioticagebruik zijn een belangrijke factor in het ontstaan van ziekenhuisinfecties met de beruchte bacterie *Clostridium difficile*. Deze bacterie produceert toxines die leiden tot diarree en ernstige ontstekingen in de dikke darm. Deze infecties zijn moeilijk te behandelen omdat *C. difficile* sporen vormt die niet gevoelig zijn voor antibiotica en die later weer voor herinfectie zorgen. Daarom worden nu steeds vaker 'poeptransplantaties' gebruikt om infecties met *C. difficile* te bestrijden.



Bij kinderen met aanleg voor diabetes type 1 doet de aandoening zich alleen voor bij een minder divers darmmicrobioom. Dat bleek uit een eerste studie met drieëndertig kinderen. Nieuw Amerikaans onderzoek bij muizen liet zien dat er een mogelijk verband bestaat tussen antibioticagebruik in de kindertijd en de ontwikkeling van diabetes type 1, met een afwijkend darmmicrobioom als onderliggende oorzaak.

Bij een poeptransplantatie wordt het verstoorde darmmicrobioom van een patiënt vervangen door het microbioom van een gezonde vrijwilliger. Deze behandeling heeft duidelijk vaker succes dan het gebruik van antibiotica gericht tegen *C. difficile*.

Het verstorende effect van antibiotica op het microbioom kan ook langetermijneffecten op de gezondheid hebben. Dit is met name van belang bij jonge kinderen. Juist in de eerste jaren van het leven zijn de interacties tussen het darmmicrobioom en het lichaam gericht op het trainen van het afweersysteem. Wanneer kinderen op jonge leeftijd antibiotica krijgen, kan dit de training van het afweersysteem verstoren. Deze verstoring lijkt niet zozeer effect te hebben op de gevoeligheid voor infecties, maar verhoogt wel de kans op overgewicht en allergieën. Het moet wel benadrukt worden dat veel van deze conclusies gebaseerd zijn op dierexperimenten. De link tussen het effect van antibioticumgebruik op het microbioom en de eventuele gezondheidseffecten bij kinderen en volwassenen is nog verre van duidelijk en wordt op dit moment intensief onderzocht.

Dit betekent niet dat antibiotica een negatief imago verdienen. Antibiotica zijn essentiële, levensreddende medicijnen. Een samenleving waarin antibiotica niet meer bruikbaar zijn door de wereldwijde verspreiding van resistentie, is een nachtmerrie voor vele artsen en onderzoekers. Het gevaar van het ontstaan van resistentie, samen met de negatieve effecten van antibioticumgebruik op het microbioom, zijn belangrijke redenen om antibiotica alleen te gebruiken als er een belangrijke medische noodzaak voor is, zodat antibiotica hun levensreddende functie nog lang kunnen blijven vervullen.

Voeding en het darmmicrobioom

DR. IR. GUIDO HOOIVELD

Het menselijke darmmicrobioom bestaat uit een dynamisch ecosysteem van biljoenen micro-organismen die ons bijvoorbeeld helpen om onverteerd voedsel om te zetten in energie en andere nuttige verbindingen, zoals vitamine K. In ruil daarvoor krijgen de bacteriën kost en inwoning.

De kennis die we hebben over het menselijke darmmicrobioom is voornamelijk gebaseerd op het doormeten van ontlasting. In totaal zijn er meer dan 1.000 verschillende soorten bacteriën in de ontlasting van volwassen aangetoond, waarvan elk persoon slechts enkele honderden soorten bij zich draagt. Dit illustreert de grote ecologische diversiteit van het darmmicrobioom tussen mensen, waardoor het lastig zo niet onmogelijk is om op basis van bacteriële samenstelling een 'gezond' darmmicrobioom te definiëren. Wel is duidelijk dat een hogere diversiteit van het darmmicrobioom in veel gevallen geassocieerd is met gezondheid terwijl verlies van die diversiteit vaak gezien wordt in veel ziekten.

Levensfasen

Tijdens het leven varieert het darmmicrobioom een aantal maal drastisch. Het darmmicrobioom van een baby lijkt erg op het vaginale- en huidmicrobioom van hun moeder. Dit draagt bij aan de gezondheid van een zuigeling omdat de vorming van een robuust darmmicrobioom belangrijk is voor de ontwikkeling van het immuunsysteem. Deze rijping wordt ook beïnvloed door het type voeding dat een baby krijgt, borstvoeding of flessenvoeding. Melksuikers als oligosachariden die in de borst- en flesvoeding aanwezig zijn, stimuleren de groei van met name *Bifidobacterium*. Deze bacteriën stimuleren en versterken de ontwikkeling van het immuunsysteem en kunnen aandoeningen zoals huiduitslag en astma voorkomen. De introductie van vast voedsel op een leeftijd van vier tot zes maanden zorgt voor een grote verschuiving in de samenstelling van de darmbacteriën. Zo neemt de hoeveelheid *Bifidobacterium* fors af. Dit komt doordat de darmbacteriën worden blootgesteld aan nieuwe soorten voedingsbestanddelen, zoals niet-verteerbare koolhydraten (vezels), die de groei van andere bacteriesoorten stimuleren die deze stoffen wel kunnen gebruiken. In deze fase neemt de diversiteit en stabiliteit van het microbioom toe. Vanaf het derde levensjaar lijkt het darmmicrobioom erg op dat van volwassenen. Hoewel duidelijk is dat het microbioom samenhangt met leeftijd, is er nog een betrekkelijk beperkt inzicht in veranderingen van het microbioom tijdens de verschillende levensfasen zoals adolescentie, volwassenheid, ouderen en bejaarden.

Levensstijl

Van de factoren die het microbioom van de darm kunnen beïnvloeden is voeding de meest belangrijke. Andere levensstijlfactoren waarvan is aangetoond dat deze het darmmicrobioom beïnvloeden zijn roken, stress, overgewicht, lichamelijke beweging, gebruik van antibiotica en andere geneesmiddelen, en de hormonale cyclus bij vrouwen.

Onze voeding bevat vooral koolhydraten, eiwitten en vetten. Koolhydraten zijn er in twee vormen: de simpele en de complexe koolhydraten. De simpele koolhydraten, de gewone suikers in de vorm van mono- of disachariden, worden in de dunne darm razendsnel verteerd door enzymen en vervolgens opgenomen in het bloed. De complexe koolhydraten daarentegen, de vezels, kunnen veel minder goed of helemaal niet verteerd worden, en als gevolg daarvan komen ze in de dikke darm terecht. Daar worden ze door bacteriën anaeroob



Een Hollands dagmenu op basis van de Schijf van Vijf.

gefermenteerd tot onder andere de korteketenvetzuren zoals azijnzuur, propionzuur en boterzuur. Deze stoffen worden in relatief grote hoeveelheden gemaakt. Daarnaast worden er ook kleine hoeveelheden van andere (bioactieve) verbindingen gevormd, zoals melkzuur, barnsteenzuur en mierenzuur. Epidemiologische studies hebben aangetoond dat voedingsvezels de darm- en metabole gezondheid bevorderen. Veel van de nuttige effecten van voedingsvezels worden toegeschreven aan de vorming van de korteketenvetzuren uit vezels, met name boterzuur. Tevens stimuleren vezels de groei van boterzuur-producerende bacteriën, zoals leden van de orde *Clostridiales*.

Eiwitfermentatie

Voedingseiwitten worden normaal gesproken goed verteerd in de maag en dunne darm en vervolgens opgenomen in het bloed. Echter, in het geval van consumptie van grote hoeveelheden eiwit (vlees, gevogelte, zuivel, eiwitsupplement) die niet volledig in de dunne darm worden verteerd, kan een aanzienlijke hoeveelheid de dikke darm bereiken. Dit is aan de ene kant voordelig omdat voedingseiwitten een belangrijke stikstofbron zijn voor de darmbacteriën en zo de groei daarvan kunnen stimuleren. Veel eiwit gecombineerd met voldoende vezels kan dus bijdragen aan een goede darmgezondheid. De keerzijde is dat er meer anaerobe eiwitfermentatie plaatsvindt. Dit resulteert in de productie van gassen en metabolieten uit aminozuren, waaronder ammoniak, vertakte korteketenvetzuren, fenol en waterstofsulfide. Veel van deze verbindingen zijn in potentie carcinogeen, irriteren de darmcellen en worden gevormd in het laatste deel van de dikke darm waar bijvoorbeeld ook de chronische ontstekingsziekte ulceratieve colitis vaak begint. Verhoogde concentraties in het bloed van de stikstofbevattende metaboliet trimethylamine, dat gevormd wordt door darmbacteriën uit carnitine en choline, worden in verband gebracht met een verhoogde kans op een hartinfarct. Veel wetenschappers zien eiwitfermentatie daardoor als schadelijk. De invloed van een eiwitrijk dieet op de samenstelling van het darmmicrobioom in mensen is nog niet onderzocht.

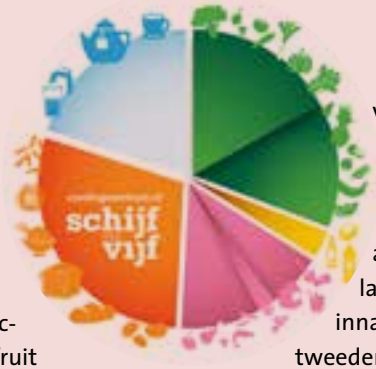
Lekkage door vetten

Voedingsvetten worden ook zeer efficiënt door het lichaam opgenomen. Omdat voedingsvetten niet

Wat is gezond eten?

DR. IR. GUIDO HOOIVELD

Iedereen weet dat gezond eten belangrijk is. Voeding is nodig voor optimale groei en functioneren van lichaam en geest. Maar wat is een gezond voedingspatroon eigenlijk? Hoeveel en welke voedingsstoffen iemand precies nodig heeft, hangt af van zijn of haar leeftijd, geslacht en levensfase. Peuters hebben immers een andere behoefte aan bouwstoffen en energie dan zwangere vrouwen of volwassen mannen.
In Nederland stelt de Gezondheidsraad op basis van internationaal wetenschappelijk onderzoek richtlijnen op voor gezonde voeding. Deze richtlijnen of voedingsnormen geven waarden voor de gemiddelde behoefte, de aanbevolen hoeveelheid en de aanvaardbare bovengrens van dagelijkse inname. Een concrete vertaling van deze richtlijnen 'goede voeding' wordt verzorgd door het Voedingscentrum. De bekende 'Schijf van Vijf' (herzien in 2016) is hier onder andere het resultaat van, net als een hele reeks andere praktische adviezen die op de website van het Voedingscentrum te vinden zijn.



Voor een gezond darmmicrobioom geldt dat met name de inname van volkoren producten, groenten, fruit en peulvruchten van belang is omdat deze voedingsmiddelen veel vezels bevatten. Per dag wordt volwassenen geadviseerd zo'n 30 tot 40 gram vezels te eten. Dit komt overeen met ongeveer 15 sneeën volkorenbrood, 9 schaaltjes muesli, of 25 lepels groente. De meest recente Voedselconsumptiepeiling van het RIVM geeft echter aan dat Nederlanders met een inname van circa tweederde van de norm voor vezelinname ver onder de aanbeveling blijven. Mede hierdoor wordt in de 'Schijf van Vijf' de nadruk gelegd op het voldoende consumeren van volkoren graanproducten.

We eten vooral veel te weinig vezels, daarom legt de Schijf van Vijf nadruk op graanproducten.

anaeroob gefermenteerd kunnen worden, worden deze ook niet door de darmbacteriën als substraat gebruikt en omgezet in andere bioactieve verbindingen. Vetrijke voedingen verminderen wel de diversiteit van het darmmicrobioom in mensen. De vraag is of de waargenomen veranderingen direct te relateren zijn aan de toegenomen hoeveelheid vet in de voeding, of juist het gevolg zijn van de verminderde hoeveelheid koolhydraten of eiwitten die in de voeding aanwezig waren.

Indirect kunnen voedingsvetten het darmmicrobioom beïnvloeden doordat ze de uitscheiding van galzouten in de darm stimuleren. Galzouten zijn weliswaar nodig voor de opname van vetten in de dunne darm, maar galzouten zijn ook giftig voor veel bacteriën. Daarnaast worden galzouten door bepaalde bacteriën omgezet in verbindingen die schadelijk voor de darm kunnen zijn. Doordat vetrijke voeding de doorlaatbaarheid van de darm verhoogt, zorgt het er ook voor dat er iets meer bacterieel lipopolysacharide (LPS) in het bloed aanwezig is. LPS is een onderdeel van de celwand van bacteriën en activeert het immuunsysteem. Chronische activering van het immuunsysteem is geassocieerd met de ontwikkeling van metabole ziekten zoals diabetes type 2, en moet zoveel mogelijk vermeden worden. Vanwege de korte verdubbelingstijd van bacteriën kan het darmmicrobioom snel, binnen 1 tot 2 dagen, reageren op plotselinge verandering in de voeding. Desondanks duurt het maanden tot jaren totdat het darmmicrobioom wezenlijk en stabiel is veranderd. Een langdurige verandering in voedingsgewoonten is hiervoor noodzakelijk. Harde data hierover ontbreken nog en goed gecontroleerde voedingsstudies zijn hiervoor onmisbaar.

De supplementen: pre- en probiotica

PROF. DR. MICHIEL KLEEREBEZEM

Pre- en probiotica zijn voedingssupplementen die direct inspelen op het darmmicrobioom en op de markt worden gebracht om een gezondheidseffect te bewerkstelligen bij de consument. Het aanbod is legio, maar welke bacteriesoort heb je nodig bij welke gezondheidsklacht? Onderzoekers zijn er nog lang niet uit.

Probiotica hebben nog geen overduidelijke effecten op het darmmicrobioom

Gezonde bacteriën

Volgens de definitie van de Wereldgezondheidsorganisatie zijn probiotica levende micro-organismen die in een adequate dosering een gezondheidseffect geven. Je kan probiotica kopen als gefermenteerde voedingsproducten of als supplementen bij de supermarkt, de drogist of online. De meeste probiotische producten bevatten bacteriën die behoren tot de genera *Lactobacillus* of *Bifidobacterium*, maar er zijn ook producten die andere bacteriën zoals *Streptococcus*, *Enterococcus*, of *Escherichia* bevatten, of gisten als *Saccharomyces boulardii*. Veel producten bevatten één soort micro-organisme als probiotisch ingrediënt, maar er worden ook mengsels van verschillende micro-organismen aangeboden. Al met al is er een enorme variatie aan probiotische producten verkrijgbaar.

Een heel scala aan mogelijke gezondheidseffecten van probiotica is onderzocht. Veel van die effecten betreffen een vermindering van het risico om bepaalde ziekten te krijgen, zoals het verlagen van het risico op darm- of luchtweginfecties en diarree die je kan krijgen bij het innemen van antibiotica of als je op reis gaat naar een 'exotisch' land waar je een verhoogde kans loopt op darminfecties door wat je er eet. Deze toepassingen zijn dus gericht op preventie. Andere studies beogen bestaande klachten te onderdrukken, zoals vermindering van obstipatie of pijnklachten in de darm en onderdrukking van allergie, en onderzoeken dus juist het therapeutisch gebruik van probiotica. Kortom er wordt een veelheid aan gezondheidseffecten gekoppeld aan de consumptie van specifieke probiotische producten.

Het is voor de consument heel lastig kiezen uit dat enorme aanbod aan producten met allerlei verschillende bacteriën. Bovendien, de preventieve effectiviteit van probiotica is lastig te meten, je weet immers niet van te voren wanneer je ziek wordt. Het is eenvoudiger als je bijvoorbeeld last hebt van obstipatie en je probiotica wilt proberen om de stoelgang weer wat op gang te brengen. Het werkt of het werkt niet, die conclusie kan je snel trekken.

Veel onderzoek richt zich op de mechanismen waarmee probiotica een gezondheidseffect kunnen bewerkstelligen, waarbij veel aandacht is voor het beïnvloeden van het metabolisme of het immuunsysteem, maar ook de barrièrefunctie van het darmslijmvlies. Ook werden de effecten van probiotica op het darmmicrobioom onderzocht, waarbij er in poep geen grote verschuivingen maar slechts subtiele verschillen werden gemeten. In de dunne darm is dit een heel ander verhaal. Omdat in dit deel van de darm veel minder bacteriën aanwezig zijn, kan een probiotisch product met zo'n miljard tot tienmiljard micro-organismen erin een grote verschuiving geven. Moleculaire analyse van het slijmvlies van de dunne darm heeft ook aangetoond dat consumptie van probiotische lactobacillen een duidelijke reactie teweeg brengt. Maar om dit soort metingen te vertalen naar gezondheid van de consument is geen sinecure en vereist nog veel onderzoek.

Vezels en prebiotica

Het eten van vezelrijk voedsel is gezond, daar bestaat weinig tot geen discussie over. Prebiotica



Onverteerbare koolhydraten en voedingsvezels, zitten van nature in groente, fruit, brood, graanproducten en peulvruchten, zoals bijvoorbeeld artisjokken. Prebiotica kunnen als supplementen een aanvulling leveren op die voedingsvezels. De meest bekende prebiotica zijn inuline, fructo-oligosachariden, pectines en glucanen.

bieden daarbij de helpende hand. Prebiotica zijn specifieke suikerpolymeren die niet door ons eigen verteringssysteem kunnen worden afgebroken en vooral in de dikke darm als voedsel dienen voor het darmmicrobioom. Prebiotica kunnen worden toegevoegd aan voedingsproducten en worden ook aangeboden als supplementen in pillen, poeders of drankjes. De klassieke visie op gezondheidseffecten van prebiotica is lange tijd beperkt geweest tot de stimulatie van de *Bifidobacterium*-populaties in het darmmicrobioom. Prebiotica zijn 'bifidogeen' en om die reden is aan vrijwel aan alle merken babyvoeding die tegenwoordig te koop zijn prebiotica toegevoegd. Door de kolonisatie van de babydarm met bifidobacteriën te stimuleren verloopt die kolonisatie veel meer parallel met die van kinderen die borstvoeding krijgen, waar heel veel bifidobacteriën worden aangetroffen in de darm. Echter, het is minder duidelijk of en hoe dat precies een gezondheidsvoordeel oplevert voor die kinderen.

Recente studies hebben laten zien dat de invloed van prebiotica op het darmmicrobioom breder is dan de stimulering van de bifidobacteriën en dat het gehele ecosysteem beïnvloed kan worden door dit soort producten. Prebiotica kunnen de productie van kortketenvetzuren door het microbioom stimuleren en deze stoffen kunnen een gunstig effect hebben op de gezondheid van het darmslijmvlies en de immuun- en metabole functies in het lichaam. Net als bij probiotica blijft het een lastige vraag welke prebiotica iemand moet kiezen uit het hele scala aan producten.

Regelgeving rondom gezondheidsclaims

In Europa beoordeelt de EFSA (European Food Safety Authority) de gezondheidsclaims voor voedingssupplementen, dus ook voor pre- en probiotica. Het door bedrijven geleverde onderzoeksdossier dient als basis voor de evaluatie van een gezondheidsclaim op de verpakking van het product. De EFSA is streng en tot op heden is er geen goedgekeurde gezondheidsclaim voor probiotica en ook voor prebiotica zijn de meeste claims afgewezen. In andere delen van de wereld zoals Canada, de Verenigde Staten, en Japan is de regelgeving anders en daar zijn wel pre- en probiotica op de markt met een goedgekeurde claim. Ondanks de afwijzing door EFSA worden in Europa veel pre- en probiotica verkocht en zijn er mensen die baat hebben bij de consumptie van die producten.

Poeptransplantatie en probiotica 2.0

PROF. DR. MAX NIEUWDORP

Al meer dan twee jaar lag een patiënte van in de tachtig in het AMC ziekenhuis in Amsterdam vanwege chronische diarree, ontwikkeld na een behandeling met antibiotica voor een urineweginfectie. Geen enkel antibioticum hielp. De diarree was het directe gevolg van overwoekering van de darmbevolking door *Clostridium difficile*, een bacterie die ontsteking van het darmslijmvlies veroorzaakt. Hierdoor krijgen mensen tot wel tien keer per dag aanvallen van waterdunne diarree, vallen ze fors af en zoals in het geval van deze vrouw worden ze zo zwak dat ze aan het bed gekluisterd raken. Het was het najaar van 2006.

Een paar jaar daarvoor had Johannes Aas (spreek uit 'Oze'), internist en hoogleraar gastro-enterologie uit Noorwegen, op een congres een hilarische presentatie gehouden. In zijn land geven ze in dit soort gevallen bij hoge uitzondering de poep van een gezond persoon als behandeling. Op die manier probeerde men met andere bacteriën het proces van overwoekering door de vervelende diarreebacterie terug te dringen. Het idee daarachter is dat je de bacteriën met elkaar laat strijden: de soort die zich het best kan vermenigvuldigen, gaat overheersen en de ongewenste bacterie raakt daardoor in de minderheid en redt het niet meer. Wat normaal elke dag in de natuur gebeurt, werd in dit geval dus door de mens een handje geholpen via een poeptransplantatie.

Geïnspireerd door dit verhaal werd met toestemming van de patiënte de eerste poeptransplantatie in het AMC verricht. De vrouw werd behandeld door tijdens een dikkedarmonderzoek de ontlasting van een gezonde poepdonor in de darm te spuiten. Nadat ze die middag terug was op haar ziekenhuiskamer, bleek dat de chronische diarree van de patiënte niet teruggekeerd was. Een paar dagen later liep ze voor het eerst zelfs weer rond, en kon al snel aan de arm van haar dankbare echtgenoot naar huis vertrekken. Dit voorbeeld laat zien dat ons darmmicrobioom en de verstoringen hierin kunnen leiden tot ziekten en derhalve aantrekkelijk nieuwe diagnostische en therapeutische aangrijpingspunten voor tal van ziekten kunnen vormen. Verder onderzoek heeft laten zien dat poeptransplantatie met ontlasting van jonge slanke donoren ook bij patiënten met insulineresistentie tijdelijk een verbetering van de stofwisseling kon laten zien. Gebaseerd op de uitkomsten van reeds gepubliceerde alsook nu uitgevoerde poeptransplantatie studies hopen we nieuwe probioticastammen te vinden die als behandeling kunnen dienen voor deze ziekten.

Nieuwe probiotica

Terwijl in de supermarkt allerhande producten met probiotica verkrijgbaar zijn, is de precieze toepassing van bestaande alsook nieuw te ontwikkelen probiotica in de reguliere geneeskunde



Een onderzoeker is in het lab een poeptransplantatie aan het voorbereiden en giet verdunde ontlasting in een potje.

nog volop in ontwikkeling, zoals blijkt uit de volgende voorbeelden. Bij volwassenen met obstipatie werd eerder aangetoond dat probiotica mogelijk een gunstig effect zou hebben op de ontlastingsfrequentie. Echter in ander onderzoek had een zuivelproduct met de bacterie *Bifidobacterium lactis* na drie weken geen enkel effect op het ontlastingspatroon. Er is op dit moment dan ook onvoldoende bewijs om het gebruik van probiotica bij patiënten met obstipatie te adviseren.

In 2008 werd de placebo-gecontroleerde PROPATRIA-trial voortijdig stopgezet wegens een hogere sterfte in de probioticagroep. Patiënten met een ernstige acute alvleesklierontsteking kregen een bacteriecocktail van *Lactobacilli* en *Bifidobacteria* toegediend. Hoewel er op zowel het ontwerp als de uitvoer van de studie kritiek is gegeven, heeft deze onverwacht verhoogde sterfte ertoe geleid dat therapieën met probiotica als minder onschuldig worden beschouwd dan voorheen.

Het kan ook goed uitpakken. De toediening van de bacterie *Lactobacillus rhamnosus* bleek recent effectief in het voorkómen van 'ventilatie geassocieerde longontsteking', een longinfectie die kan ontstaan bij patiënten die op de intensive care aan de beademing liggen. Ook werd bij deze patiënten minder vaak *Clostridium*-geassocieerde diarree gezien en hadden zij minder antibiotica nodig. Het gekozen probioticum, dosering, timing en populatie zijn cruciaal voor het gemeten effect en het zal geruime tijd kosten om dit voor ieder nieuw probioticum op een zorgvuldige manier te bestuderen.

Zoals al in 1958 werd voorspeld door de Amerikaanse moleculair bioloog en Nobelprijswinnaar Joshua Lederberg, heeft ons toenemende begrip van het darmmicrobioom in gezondheid en ziekte geleid tot een ware revolutie in de biomedische wetenschappen. Nieuwe kennis levert echter nieuwe vragen op: Welke micro-organismen bevinden zich op welke plek in de darm? Wat doen ze precies? Hoe kwamen ze daar? En hoe kunnen we gezondheidswinst behalen door het darmmicrobioom te beïnvloeden? Nieuwe therapeutische strategieën gericht op het darmmicrobioom worden momenteel in talrijke klinische studies geëvalueerd.



Het kan verkeren. Een vrouw die met succes werd behandeld voor een terugkerende *Clostridium difficile*-infectie met de ontlasting van een zwaarlijvige donor kwam daarna snel aan en werd zelf ook obese.

Bij deze nieuwe ontwikkelingen dienen echter enkele kanttekeningen geplaatst te worden. Nu het met moderne technieken makkelijker is geworden het darmmicrobioom te onderzoeken, lijkt er welhaast geen ziekte meer te zijn waar een potentiële rol van het darmmicrobioom niet onderzocht wordt. Veelal worden echter slechts associaties beschreven en geen oorzakelijk verband. Of bijvoorbeeld het veranderde darmmicrobioom in obesitas en diabetes oorzaak of gevolg is, blijft vooralsnog onbekend. Wat de waarde van al deze nieuwe kennis voor de individuele patiënt is, moet dus nog blijken. De verwachting is dat de kennis over de oeroude ecosystemen die in ons huizen en hun rol in ziekte en gezondheid de komende jaren sterk zal toenemen. Het eerste tipje van de sluier doet in ieder geval grote mogelijkheden vermoeden.

Zalvende smeersels voor de huid

PROF. DR. JOOST SCHALKWIJK

Sinds mensenheugenis worden zalven, crèmes en lotions op de huid aangebracht om medische of cosmetische redenen. In sommige gevallen wordt er bewust iets op de huid gesmeerd om een verstoord microbioom te corrigeren of te voorkomen, zoals bij antibiotica en antiseptica. Meestal is het beoogde effect van deze uitwendige (topicale) therapie gericht op het remmen van ontstekingen bijvoorbeeld door hormoonzalven met corticosteroïden, of het verbeteren van cosmetische eigenschappen met zalven tegen droge of schrale huid. Het is vaak onbekend hoe therapeutische effecten tot stand komen, en in welke mate deze topicale therapieën het huidmicrobioom beïnvloeden, ten goede of ten kwade.

Ook bij huidinfecties speelt het microbioom vaak een rol

Infectie of uit balans

Op onze huid leven commensale bacteriën die ervoor zorgen dat ziekteverwekkers doorgaans weinig kans krijgen. Het is daarbij goed om onderscheid te maken tussen infectie en dysbiose. Bij een infectie leidt overgroei door meestal één bepaalde bacterie tot problemen, waarvoor de diagnostiek en therapie betrekkelijk eenvoudig zijn uit te voeren en in te stellen. Bij dysbiose is de normale balans tussen micro-organismen op de huid dusdanig verstoord dat er mogelijk een effect is op een andere bestaande aanleg (predispositie) tot ziekte. Hierdoor kan een ziekte tot uiting komen of een bestaande ziekte opvlammen of verergeren. Dit kan een rol spelen bij een aantal zeer frequent voorkomende huidziekten zoals psoriasis, eczeem, acne en rosacea. Omdat de rol van micro-organismen hierbij nog onduidelijk is, richt het microbioomonderzoek van de huid zich met name op de mogelijke rol van micro-organismen bij deze groep van ziekten.

Huidinfecties komen veelvuldig voor en voorbeelden daarvan staan bekend als krentenbaard, steenpuisten en cellulitis. Krentenbaard (impetigo) is een besmettelijke, oppervlakkige infectie van de huid, meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* of streptokokken. Steenpuisten (furunkels) zijn infecties en ontstekingen van de haarzakjes, ook vaak veroorzaakt door *S. aureus*. Diepere huidinfecties (erysipelas, cellulitis) gewoonlijk veroorzaakt door *S. aureus*, streptokokken of *Haemophilus influenzae* kunnen zeer ernstig zijn en gepaard gaan met hoge koorts en weefselschade. Bij oppervlakkige huidinfecties worden antibiotica, zoals fusidinezuur en tetracycline, in zalf of crème lokaal toegepast. Diepere infecties zullen doorgaans bestreden worden met antibiotica die als pil worden ingenomen of per infuus worden toegediend, en daardoor effect kunnen hebben in het hele lichaam (systemische antibiotica). *S. aureus* en de multiresistente vorm daarvan (de MRSA-bacterie) is een veelvuldige veroorzaker van huidinfecties en is vaak aanwezig in de neus- en keelholte van waaruit opnieuw infectie kan plaatsvinden. Het uitroeien van *S. aureus* is niet eenvoudig en vereist een antibioticumkuur in combinatie met ontsmetting van de neus- en keelholte.

Acne en eczeem

Naast deze evidente voorbeelden van infectie die vaak therapie met antibiotica behoeven, is er een aantal huidziekten waar een microbiële component aanwezig is, of vermoed wordt, maar waar geen direct bewijs is voor een causale relatie tussen de aanwezigheid van de bacterie en de ziekte. Acne vulgaris (jeugdpuistjes) komt zeer veel voor en kan bij sommige personen zeer ernstige vormen aannemen. Het voorkomen van acne wordt door vele factoren bepaald (o.a. genetisch, hormonaal) maar er lijkt een rol te zijn voor huidbacteriën en met

Klassieke behandelingen voor huidziekten

PROF. DR. JOOST SCHALKWIJK

Teerzalf De zalf bevat een mengsel van duizenden chemische verbindingen afkomstig uit steenkool. Heeft een sterke ontstekingsremmende werking, anti-jeukwerking en bevordert herstel van de huidbarrière. Het effect op het microbioom is onbekend.

Zinkzalf Zinkoxide is bestanddeel van vele dermatologische preparaten vanwege het indrogend effect. Nanozinkdeeltjes hebben een bacteriedodende werking.

Zoutbaden De baden zouden effectief zijn bij psoriasis in combinatie met ultraviolet-B-lichtbestraling. Het effect op het microbioom is onbekend. Deze benadering wordt echter niet veel meer toegepast. Zoutbaden onttrekken peptiden aan de hoornlaag, waaronder ontstekingseiwitten maar ook antimicrobiële peptiden.

Chloorbaden Baden in chloor is toenemend populair aan het worden voor behandeling van eczeem. Chloor is weinig specifiek en vernietigt een groot deel van het huidmicrobioom.

Antiseptische middelen Deze ontsmettingsmiddelen bevatten bijvoorbeeld zilververbindingen, jodium, chloorhexidine en kristalviolet en worden toegepast bij geïnfecteerde (brand)wonden en zweren. Deze stoffen zijn niet specifiek en doden een groot deel van het microbioom.

Antibioticazalven Deze zalven bevatten bijvoorbeeld fusidinezuur, tetracycline en mupirocine. Dit zijn breedspectrum antibiotica die een groot deel van het microbioom zullen vernietigen. De toenemende resistentie is zorgelijk, aangezien er weinig alternatieven zijn.



De dode zee als kuuroord voor psoriasispatiënten.

name voor *Propionibacterium acnes*. Lokaal toegediende antibiotica zoals clindamycine en tetracycline zijn werkzaam bij acne, maar het is zeer waarschijnlijk dat ze naast hun bacteriostatisch effect ook nog een anti-ontstekingsactiviteit hebben, bijvoorbeeld door het remmen van eiwitsplitsende enzymen.

Atopisch eczeem is een vorm van eczeem die met name optreedt bij kinderen en waarbij veranderingen van het huidmicrobioom mogelijk een belangrijke rol spelen. Dit is momenteel een veld van actief onderzoek. Patiënten met atopisch eczeem hebben een chronische ontsteking van de huid op basis van genetische aanleg en omgevingsfactoren, zoals allergenen. Bij meer dan 80% van deze patiënten is de huid gekoloniseerd door *S. aureus*. Deze bacterie is aanwezig in de neusholte en op de ontstoken huid, die vrijwel geheel gedomineerd wordt door stafylokokken. Deze situatie is een goed voorbeeld van wat we een dysbiose noemen. Het is nog onduidelijk of de kolonisatie door *S. aureus* een gevolg is van het eczeem of dat het eczeem mede uitgelokt en verergerd wordt door *S. aureus*. Patiënten met een duidelijk geïnfecteerde huid worden vaak behandeld met antibiotica, waarna de eczeemklachten doorgaans verminderen. Recent zijn er goede resultaten gerapporteerd van het gebruik van chloorbaden. Deze simpele en goedkope therapie had een gunstig effect op de eczeemklachten.

Oude en nieuwe therapieën

Al deze antimicrobiële therapieën zijn vanuit een microbioom-standpunt weinig specifiek. Zowel de gebruikte antibiotica als de chloorbaden zullen een groot deel van het huidmicrobioom uitroeien, inclusief de commensale organismen *Staphylococcus epidermidis* en *P. acnes* die samen 50-90% van het huidmicrobioom kunnen uitmaken. De huid van de eczeempatiënten zal dan ook snel weer gekoloniseerd kunnen worden door *S. aureus* waardoor



Bij roos spelen mogelijks zowel bepaalde schimmel-, gist- en bacteriesoorten op de hoofdhuid een rol.

de vicieuze cirkel opnieuw kan beginnen. Een zeer smalspectrum antibioticum dat alleen *S. aureus* doodt zou hier potentieel goed kunnen werken. Dit in combinatie met ontsmetting van de neusholte om herinfectie te voorkomen.

Een interessante ontwikkeling op dit gebied is het gebruik van bacteriofagen. Dit zijn virussen die specifiek bepaalde bacteriën infecteren en doden. Bacteriofagen of de enzymen die zij gebruiken om de bacteriewand kapot te knippen, worden momenteel onderzocht op hun bruikbaarheid om (huid)infecties te bestrijden.

Enkele andere huidziekten waarbij het microbioom een rol kan spelen zijn psoriasis, rosacea en hoofdroos. Bij psoriasis, een verstoring van de huidgroei waarbij rode schilferende plekken ontstaan, zijn er subtiele verschuivingen in het microbioom gevonden, maar ook hier is de oorzaak-gevolgrelatie onduidelijk. Bij rosacea, een aandoening van het gelaat die gekenmerkt wordt door een vlekkerige rode huid met duidelijk vergrote bloedvaatjes, is er geen aantoonbare infectie, maar de aandoening reageert vaak toch goed op lokale of systemische antibioticabehandeling. Een interessante bevinding is dat bacteriën van een mijt (Demodex) die in onze huid leeft, betrokken zijn bij rosacea. Overmatige schilfering van het behaarde hoofd (roos) is een aandoening waar veel mensen last van hebben, en waar een microbiële component mogelijk een rol speelt. Microbioomonderzoeken hebben laten zien dat mensen met roos zowel een abnormale samenstelling hebben van schimmel- en gistsoorten als van bacteriesoorten. De toekomst zal het leren of hier een antimicrobiële aanpak tot therapeutisch succes zal leiden.

Veel dermatologische aandoeningen worden behandeld met preparaten waarvan de precieze werking niet duidelijk is, maar waarvan het voorstelbaar is dat ze een effect hebben op het huidmicrobioom. Voorbeelden daarvan zijn teerzalf (voor eczeem en psoriasis), zinkzalf (ontstoken huid), celgroeiremmer dithranol (psoriasis) en zoutbaden (psoriasis). Zelfs de gewone niet-medicinale crèmes en zalven, die worden gebruikt tegen droge huid en diverse vormen van eczeem, blijken biologisch behoorlijk actief te zijn. Onderzoek naar effecten van deze klassieke therapieën op het microbioom zijn in volle gang.

Vaginale therapie

PROF. DR. IR. SARAH LEBEER

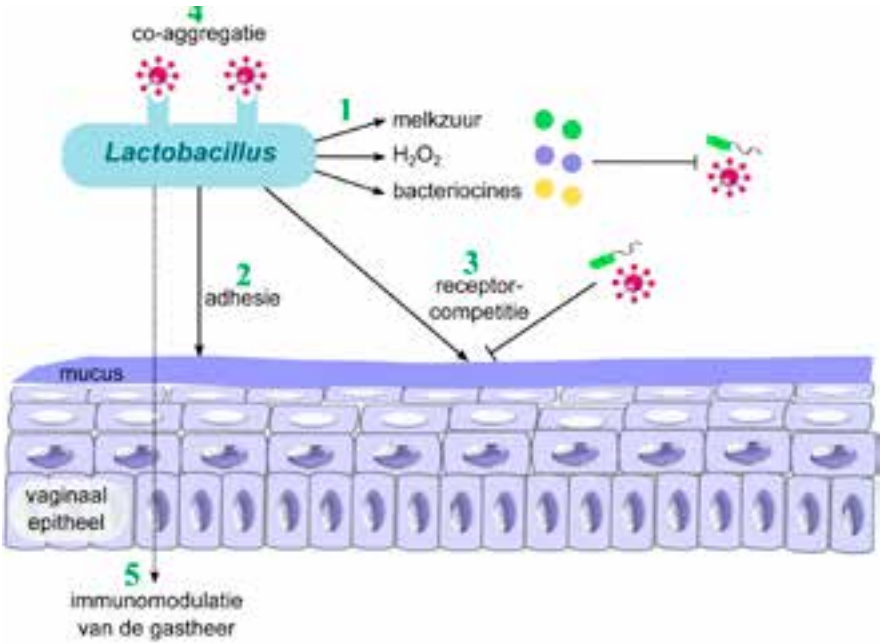
Bacteriële vaginose (BV), een vaginale infectie door schadelijke anaerobe bacteriën, vormt het belangrijkste probleem van het vaginale microbioom bij vrouwen van vruchtbare leeftijd. Het komt voor bij ongeveer één op de drie vrouwen, al hangt dit af van levensstijl en etnische achtergrond. Zo vormen roken, douchen, nieuwe of meerdere sekspartners, zwangerschap, geen condoomgebruik, zwart ras en anticonceptie via spiraaltje belangrijke risicofactoren voor BV. Ongeveer de helft van de vrouwen met BV heeft last van symptomen zoals vloeibare, slecht ruikende vaginale afscheiding, irritatie of jeuk aan de vagina, pijn tijdens het plassen, en pijn tijdens het vrijen. Deze symptomen zijn vergelijkbaar met die van verschillende seksueel overdraagbare aandoeningen (SOAs) of zijn te wijten aan bijkomende infecties bij BV. Bij ongeveer één derde van de vrouwen wordt BV spontaan opgelost. Enkel wanneer er symptomen zijn, worden patiënten behandeld. De standaardbehandeling bestaat dan uit antibiotica met activiteit tegen anaerobe micro-organismen – vooral *G. vaginalis* – zoals clindamycine, metronidazol of rifaximine. Behandelingsopties voor BV zijn echter beperkt en geven slechts in ongeveer de helft van de gevallen een volledige genezing. Veel patiënten ervaren dan ook chronische of terugkerende symptomen. Ook brengt (herhaaldelijk) gebruik van antibiotica een verstoring van gezonde microbiomen op andere plekken met zich mee en draagt dit bij tot de antibioticaresistentieproblematiek. Er wordt dan ook volop gezocht naar alternatieve strategieën, zeker voor zwangere vrouwen waarvoor antibiotica niet altijd aan te raden zijn. Hierbij wordt vooral aandacht besteed aan het versterken en/of verhogen van het aantal *Lactobacillus* bacteriën in de vagina.

Bij-enten met melkzuurbacteriën

Zo kunnen probiotische *Lactobacillus*-bacteriën rechtstreeks in de vagina worden aangebracht met speciale tabletten, crèmes of capsules. Ze kunnen oraal worden ingenomen, waarna ze op natuurlijke manier kunnen migreren van de darm naar de vagina. Het toepassen van vaginale probiotica is momenteel echter geen veelvoorkomende strategie. Op dit moment zijn de meeste probiotica gericht op de toepassing in de darmen. Toch heeft het gebruik van probiotica veel meer potentieel in de vagina, doordat er minder andere bacteriën zijn om mee in competitie te gaan en te overleven. Daarnaast hebben lactobacillen een duidelijke dominante en beschermende rol en worden ze al veel gebruikt in de probiotica die momenteel beschikbaar zijn. De vagina is ook veel toegankelijker dan de dunne en dikke darm waardoor een veel gerichtere toepassing mogelijk is.

Probiotica worden in de vagina vooral toegediend voor hun antimicrobiële eigenschappen. Hoewel klinische studies met probiotica vaak tegenstrijdige resultaten opleveren, bestaan er wel een aantal studies die aangetoond hebben dat probiotische lactobacillen gezondheidsbevorderende effecten hebben tegen vaginale aandoeningen zoals BV, zowel met probiotica als enige behandeling als in combinatie met antibiotica. Uitgebreid onderzochte probiotische stammen voor vaginale aandoeningen zijn *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 en *Lactobacillus reuteri* RC-14, die ontwikkeld zijn door de bekende Canadese probiotica-expert professor Gregor Reid. *Lactobacillus*-stammen kunnen over verschillende antimicrobiële werkingsmechanismen beschikken. Een eerste belangrijke manier is de productie van metabolieten zoals melkzuur en bacteriocines die rechtsreeks ziekteverwekkende micro-organismen kunnen afdoden. Bacteriocines zijn specifieke antimicrobiële eiwitten of peptiden die door bepaalde bacteriën aangemaakt worden en actief zijn tegen een beperkt aantal andere

bacteriën. Daarnaast kunnen probiotische lactobacillen ook hechten aan de vaginale epitheelcellen en zo een fysieke barrière vormen om aanhechting van ziekteverwekkers tegen te gaan. Ook kunnen ze aan de ziekteverwekkende micro-organismen zelf hechten en zo hun aanhechting aan de vagina verhinderen. Een tweede belangrijke manier hoe probiotica en lactobacillen kunnen werken is via het versterken van het lokale immuunsysteem ter hoogte van de vagina. Er is nog niet heel veel onderzoek gedaan naar dit tweede werkingsmechanisme, maar verschillende lactobacillen lijken vooral het lokale immuunsysteem te temperen bij ontsteking, om te zorgen dat de vagina niet te sterk beschadigd wordt. De effecten lijken sterk afhankelijk van de specifieke stam van *Lactobacillus* die wordt toegediend.



Mogelijke werkingsmechanismen van probiotica in de vagina die kunnen bijdragen aan een gezondheidsbevorderend effect: 1) productie van antimicrobiële stoffen zoals melkzuur, H_2O_2 en bacteriedodende stoffen (bacteriocines). De aanwezigheid van melkzuur resulteert in een lage pH waardoor de vagina beschermd wordt tegen pathogenen. 2) adhesie: verhinderen dat ziekteverwekkers kunnen aanhechten door de plek op de vaginale epitheelcellen te bezetten 3) binding aan dezelfde receptoren op de vaginale epitheelcellen als de ziekteverwekkers waardoor zij niet kunnen hechten. 4) samenklonteren (co-aggregeren) met de ziekteverwekkers waardoor hechtingseiwitten (adhesines) op de celwand van de ziekteverwekker worden afgeschermd. 5) trainen (modulatie) van het immuunsysteem.

Groei van lactobacillen stimuleren

Naast het direct toedienen van probiotische lactobacillen zijn er andere strategieën om hun aantallen te verhogen. Er kan oestrogeen worden toegediend, omdat er een directe verband bestaat tussen de hoogte van het oestrogeenniveau en het gehalte aan *Lactobacillus* bacteriën in de vagina. Daarnaast wordt ook gezocht naar prebiotica die selectief de groei van de aanwezige *Lactobacillus*-bacteriën in de vagina promoten. Voorbeeld hiervan zijn lactoferrine, een ontstekingsremmend ijzerbindend eiwit met antimicrobiële eigenschappen, en complexe suikers zoals lactulose, een synthetische disacharide bestaande uit D-galactose en fructose dat vaak als laxeermiddel wordt voorgeschreven.

Van Chinese gele soep tot poepbank

PROF. DR. MICHIEL KLEEREBEZEM

Er is enorme aandacht voor het verschil in samenstelling van onze darmmicrobiomen en het mogelijke verband met allerlei ziekten. De vraag is alleen of de aangetroffen verschillen een gevolg zijn van de ziekte of de oorzaak ervan. Poeptransplantaties bieden een mogelijkheid om hierop antwoord te krijgen en worden wereldwijd uitgevoerd om erachter te komen of de symptomen van bepaalde ziekten te beïnvloeden zijn, of dat ziekten zelfs te genezen zijn. Een zoektocht in publieke databases van klinische studies die op dit moment worden uitgevoerd (bijvoorbeeld: https://clinicaltrials.gov) met de term poeptransplantatie (*faecal microbiota transplantation*) levert honderden hits. Poeptransplantaties zijn dus 'populair'. Een duidelijke aanleiding voor de populariteit zijn de overweldigende successen die geboekt zijn in de bestrijding van diarree veroorzaakt door de bacterie *Clostridium difficile* waarmee nieuwe therapeutische perspectieven zich aandienen voor deze en andere ernstig zieke patiënten. Wat ooit als laatste redmiddel voor deze patiëntengroep werd gezien, lijkt nu snel te veranderen in een standaardtherapie. Bij YouTube kun je zelfs instructiefilmpjes vinden om zelf een poeptransplantatie uit te voeren.

Toch is het concept van de poeptransplantatie alles behalve nieuw. Al millennia geleden werden poeptransplantaties uitgevoerd in China. In de vierde eeuw na Christus is in de Chinese medische literatuur al de eerste vermelding te vinden van het gebruik van poeptransplantaties voor de behandeling van voedselvergiftiging en ernstige diarree die destijds werden beschreven door dokter Ge



Li Shizhen, een beroemde Chinese arts uit de Ming-dynastie, beschreef al in 16de eeuw het gebruik van zogenaamde 'gele soep' voor de behandeling van ernstige diarree, koorts, pijn en verstopping. Gele soep werd gemaakt van verse of gefermenteerde menselijke poep.

Hong. Ongeveer twaalfhonderd jaar later beschreef een andere beroemde arts uit China, Li Shizhen, het gebruik van zogenaamde 'gele soep' voor de behandeling van ernstige diarree, koorts, pijn en verstopping. Gele soep werd gemaakt van verse of gefermenteerde menselijke poep en werd door de patiënt gedronken. Ook door de Bedoeïenen, de nomaden van de woestijn, werd het aanbevolen om verse kamelenpoep te eten om zo ernstige en bloederige diarree te bestrijden. Het verhaal gaat dat tijdens de tweede Wereldoorlog de Duitse soldaten die dienst deden in het Afrika Korps, in geval van nood, deze aanbeveling opvolgden, met succesvol resultaat.

In de moderne medische literatuur stamt de eerste publicatie van een poeptransplantatie bij een patiënt met terugkerende ernstige diarree uit 1958, geschreven door een arts in Colorado in de Verenigde Staten die vermeldde dat de patiënt na de transplantatie zeer snel herstelde. Alhoewel *Clostridium difficile* destijds nog niet bekend was, gaat het naar alle waarschijnlijkheid in deze publicatie wel om een patiënt die hieraan leed.

Kortom, er bestaat een aardige historie omtrent het medicinale gebruik van poep. Omdat tegenwoordig in een aantal gevallen de verkregen resultaten zeer veelbelovend zijn, worden op verschillende plaatsen in de wereld poep-banken opgericht, waar de poep van gezonde donoren wordt gecontroleerd en opgeslagen om in een later stadium te gebruiken voor behandeling van patiënten. In 2012 heeft een aantal onderzoekers van het Massachusetts Institute of Technology (MIT) in de Verenigde Staten de eerste publieke poepbank opgericht, genaamd 'OpenBiome'. OpenBiome kan bevroren poepmonsters klaar voor gebruik, leveren aan clinici die poeptransplantatie willen inzetten om bijvoorbeeld *Clostridium difficile* infectie of andere ziekten te bestrijden. In navolging van dit initiatief heeft het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) in 2016 de eerste Nederlandse poepbank geopend, waar donoren hun poepdonaties kunnen inleveren. De poep wordt grondig onderzocht om te bepalen of het geschikt is als poeptransplantatiemateriaal, en wordt vervolgens net als in Amerika klaar voor gebruik opgeslagen.

Epiloog: de selectie van een gigantisch genetisch voetbalteam

PROF. DR. ROBERT-JAN BRUMMER



Toen Louis Pasteur ons een blik in de wonderlijke wereld van de bacteriën verschafte, en aantoonde dat bepaalde bacteriën ook zonder zuurstof kunnen leven, werden deze kleine organismen vooral gevaarlijke ziekteverwekkende eigenschappen toebedacht. Zo is het lang gebleven, maar tegenwoordig hebben we een meer genuanceerd en ook veel spannender beeld van hoe bacteriën samenleven en hoe zij zich verhouden tot andere organismen, zoals de mens. Bacteriën leven vaak als een groot team, een soort gigantisch voetbalteam, en dat verklaart ook hoe de individuele bacteriën elkaar nodig hebben om te overleven als team; om te scoren, wedstrijden te winnen, niet te degraderen, misschien zelfs te promoveren. Een fantastische voetballer, ofwel een mogelijk heel nuttige bacterie, kan heel verschillend functioneren en van nut zijn, afhankelijk van de samenstelling van het team.

Verbindende middenvelders

Zoals een aanvaller de bal toegespeeld moet krijgen om te scoren, zo produceren bacteriën vaak producten waar andere bacteriën weer gebruik van kunnen maken. Zo'n enorm voetbalteam van bacteriën kan ook anderen van dienst zijn en een fantastisch voorbeeld zijn wel de miljarden bacteriën in het menselijk darmstelsel. Een mens bevat bijna tien keer zoveel bacteriën als hij of zij zelf cellen heeft (een schatting die varieert) en zonder die bacteriën is het heel moeilijk overleven. Die bacteriën trainen ons afweersysteem, beschermen ons tegen gevaarlijke bacteriën, helpen ons het eten te verteren en op te nemen, en helpen giftige stoffen af te breken, om maar een aantal belangrijke functies te noemen.

We begrijpen nu ook dat antibiotica, een van de belangrijkste ontdekkingen in de geneeskunde en redder van miljoenen levens, niet alleen gevaarlijke indringers onschadelijk maakt, maar ook vele nuttige spelers in het bacterieteam. Het verdwijnen van een misschien allerminst spectaculaire middenvelder die met veel inzet de linies aan elkaar verbindt, kan desastreuze effecten op de effectiviteit van het hele team hebben. Meer en meer onderzoek is tegenwoordig niet alleen gericht op het voorkómen van dit soort negatieve bijeffecten, maar ook bedoeld om zoveel mogelijk nut uit de ons omringende bacteriën te kunnen halen.

Scoren als team

Een ander interessant aspect van de bacteriën in en rond ons lichaam is dat we de genetische samenstelling van deze teams kunnen veranderen, terwijl die van ons menselijk lichaam vastligt. Het is dan ook verwonderlijk dat we deze mogelijkheden pas het laatste decennium echt zijn gaan ontdekken, met de eerste toepassingen als probiotische voedingsproducten en fecale transplantatie tot gevolg, maar er is nog heel veel dat komen gaat. De reden dat de kennis omtrent samenstelling en functie van bacteriën in en rond ons lichaam zo'n stormachtige ontwikkeling doormaakt, ligt voornamelijk in nieuwe technieken die de karakterisering van al die bacteriën mogelijk maakt. Niet zolang geleden was 60% van onze darmbacteriën onbekend terrein omdat die bacteriën niet



te kweken waren, nu kunnen we ze bijna allemaal in kaart brengen en ook ons een beeld vormen hoe die spelers samenwerken, elkaar de bal toespelen, welke mogelijkheden en talenten ze hebben en wie uiteindelijk scoort.

Dit cahier nam je mee op een spannende reis door de wereld van het microbioom, en liet zien dat ook op plekken waar je misschien niet direct veel bacteriën had verwacht, zoals de huid, heel veel te beleven is. Het gaf je ook inzicht in hoe het wetenschappelijk onderzoek zich ontwikkeld heeft en hoe de resultaten kunnen worden toegepast in hele nieuwe, maar soms ook weer niet helemaal nieuwe technieken, zoals het consumeren van levende bacteriën en fecale transplantatie. Meer en meer krijgen we inzicht dat de bacteriën in ons darmkanaal ook invloed hebben op het functioneren van andere organen dan de darm, zoals ons brein.

Waar kunnen deze spannende bevindingen en nieuwe ontwikkelingen toe leiden? We staan nog maar aan het begin van deze reis, maar een aantal reisdoelen schemert aan de wetenschappelijke horizon; voedingsproducten en voedingsadviezen die zorg dragen voor een optimaal welbevinden van onze darmbacteriën en daarmee van ons hele lichaam; het verminderen van welvaartsaandoeningen zoals allergie, diabetes, prikkelbaar darmsyndroom, overgewicht en chronische ontstekingsziekten door het aanpassen van het bacterieteam op de juiste wijze en op het meest geschikte moment en het verbeteren van onze psychische gezondheid. Dit alles vereist een individuele aanpak omdat de samenstelling van de bacteriën in en rond ons lichaam even uniek is als een vingerafdruk en de iris in ons oog. Aan al deze mogelijkheden zul je bij het openen van dit cahier waarschijnlijk niet direct gedacht hebben. Maar daar sta je niet alleen in, denk hoe Louis Pasteur zou zijn verrast als hij dit cahier zou kunnen lezen!

Nadere informatie

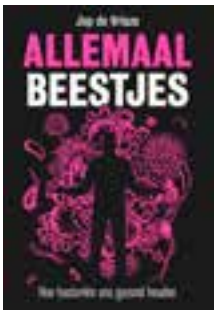
Boeken



Martin Blaser, *De beestjes in ons, Het belang van bacteriën*, 2014, Atlas Contact, ISBN 9789045027296.



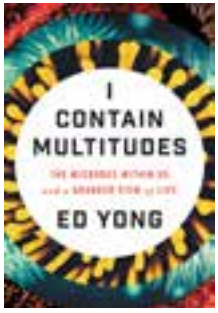
Justin en Erica Sonnenburg, *Het brein in je buik, de enorme invloed van je darmbacteriën op je gewicht, je humeur en je gezondheid*, 2015, Spectrum, ISBN 9789000340965.



Jop de Vrieze, *Allemaal beestjes*, 2014, Maven Publishing, ISBN 9789491845130.



Nienke Tode-Gottenbos, *De poepdokter – Gezond van mond tot kont*, 2016, Splint Media BV, ISBN 9789082417715.



Ed Yong: *I Contain Multitudes, The Microbes Within Us and a Grander View of Life*, 2016



Giulia Enders, *De mooie voedselmachine, de charme van je darmen*, 2015. Luitingh-Stijthoff, ISBN 9789024565863.

Websites

Alles over darmen, je gezondheid en hoe je de darmen optimaal kunt laten functioneren:
www.darmgezondheid.nl
www.gutflora.org
www.gutmicrobiotaforhealth.com
De jaarlijkse darmendag (Engelstalig):
darmendag.gutflora.org

Internet lezingen en TEDx Talks

Voor links naar interessante lezingen en TEDx Talks over het microbioom, ga naar onze website:
www.biomaatschappij.nl/product/ons-microbioom

Artikelen over zelfbeeld

The microbial nature of humans. O'Malley, M. (2015): http://schaechter.asmblog.org/schaechter/2015/08/the-microbial-nature-of-humans.html
Galatea of the microbes. Pradeu, T. (2012):*Philosophers' Magazine* 67: 89-95. http://thomaspradeu.com/wp-content/uploads/2011/11/Pradeu__Galatea-of-the-microbes__Web.pdf

Auteurs

Dr. ir. Peter van Baarlen is universitair docent Mens-microben Interacties bij de afdeling Dierwetenschappen aan Wageningen University & Research.

Dr. Clara Belzer is universitair docent bij het laboratorium voor microbiologie aan Wageningen University & Research.

Prof. dr. Wilbert Bitter is hoogleraar Medische Microbiologie bij het VU medisch centrum en hoogleraar Moleculaire Microbiologie bij de Vrije Universiteit in Amsterdam.

Prof. dr. Debby Bogaert is hoogleraar Kindergeneeskunde en infectieziekten bij het Centre for Inflammation Research van de University of Edinburgh en is tevens werkzaam bij de afdeling Kindergeneeskunde van het Wilhelmina Kinderziekenhuis van Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Prof. dr. Robert-Jan Brummer is hoogleraar Gastro-enterologie en klinische voeding en vice-rector aan Örebro University in Zweden.

Dr. Dries Budding is arts-microbioloog bij de afdeling Medische Microbiologie en infectiepreventie van het Universitair medisch centrum van de Vrije Universiteit in Amsterdam.

Dr. Sahar El Aidy is universitair docent en Rosalind Franklin fellow bij het Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Research Institute van de Rijksuniversiteit Groningen.

Prof. dr. ir. Edith Feskens is hoogleraar Voeding en gezondheid in de levenscyclus bij de afdeling Humane voeding aan de Universiteit Wageningen.

Dr. ir. Astrid van de Graaf is freelance wetenschapsjournalist en science writer, gevestigd in Delft.

Prof. dr. Bert Groen is hoogleraar Systeembiologie bij de afdeling Kindergeneeskunde van het Universitair Medisch Centrum Groningen en hoogleraar Systeemgeneeskunde bij het Diabetes Centrum van het AMC-VUmc in Amsterdam.

Dr. Sacha van Hijum is universitair hoofddocent bioinformatica bij het CMBI Bacterial Genomics van het Radboud universitair medisch centrum in Nijmegen en principal scientist bioinformatica bij NIZO food research in Ede.

Prof. dr. Wiel Hoekstra is emeritus hoogleraar Algemene Microbiologie en bestuurslid van de stichting Biowetenschappen en Maatschappij.

Dr. ir. Guido Hooiveld is universitair docent bij de afdeling Humane Voeding aan Wageningen University & Research.

Prof. dr. Michiel Kleerebezem is hoogleraar Gastheer-microben interacties aan Wageningen University & Research.

Dr. ir. Robbert Kleerebezem is universitair docent Milieubiotechnologie aan de Technische Universiteit Delft.

Prof. dr. ir. Bart Keijser is bijzonder hoogleraar Oral Systems Biology bij de Faculteit der Tandheelkunde – ACTA van de Universiteit van Amsterdam (UvA) en werkzaam als microbioloog bij TNO in Zeist.

Prof. dr. Jan Knol is directeur Darmbiologie en –microbiologie bij Danone Nutricia Research in Utrecht en bijzonder hoogleraar Microbiologie

van het maagdarmstelsel van zuigelingen en jonge kinderen bij de afdeling Agrotechnologie en voedingswetenschappen van Wageningen University & Research.

Prof. dr. ir. Sarah Lebeer is hoofddocent Microbiologie bij het departement Bio-ingenieurswetenschappen aan de Universiteit Antwerpen.

Prof. dr. Max Nieuwdorp is als hoogleraar diabetes en internist-endocrinoloog werkzaam bij zowel het Academisch Medisch Centrum en het VUmc in Amsterdam. Tevens is hij als gasthoogleraar verbonden aan de Universiteit van Gothenburg.

Prof. dr. Dirk-Jan Reijngoud is hoogleraar Erfelijke variëteit van het metabolisme bij de afdeling Kindergeneeskunde van het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Dr. Guus Roeselers is microbioloog en senior teamleider darmmicrobiologie bij Danone Nutricia Research in Utrecht.

Dr. Janneke Samsom is universitair hoofddocent, hoofd laboratorium Kindergeneeskunde en onderzoeksleider van de divisie Gastro-enterologie en voeding aan de Erasmus Medisch Centrum Rotterdam.

Dr. ir. Willem van Schaik is universitair hoofddocent bij de afdeling Medische Microbiologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Prof. dr. Joost Schalkwijk is bioloog en hoogleraar Experimentele dermatologie aan het Radboud Universitair Medisch Centrum in Nijmegen.

Prof. dr. Willem de Vos is hoogleraar Microbiologie aan Wageningen University & Research en hoogleraar Human Microbiomics aan de Universiteit van Helsinki.

Prof. dr. Cor van der Weele is bijzonder hoogleraar Humanistische wijsbegeerte aan Wageningen University & Research.

Prof. dr. Jerry Wells is hoogleraar Mens-microben Interacties bij de afdeling Dierwetenschappen aan Wageningen University & Research.

Dr. Patrick Zeeuwen is assistent professor en principal investigator bij de afdeling Dermatologie aan het Radboud Universitair Medisch Centrum in Nijmegen.

Dr. Erwin Zoetendal is universitair hoofddocent Microbiologie bij het Laboratorium voor Microbiologie aan Wageningen University & Research.

Illustratieverantwoording

Beeldresearch: B en U, Amsterdam

cover: Shutterstock
Hollandse Hoogte, Den Haag: p. 3
Dreamstime: p. 5, 8, 10, 39 r, 40 r, 41, 61, 67, 74
Shutterstock: p. 7, 16, 20, 22, 32, 43, 72, 76, 83
Sittrop Grafisch Realisatiebureau, Nijmegen: p. 11, 13, 15, 19, 23, 38 l, r, 53, 55
Jessica Mark Welch, Marine Biological Laboratory, and Gary Borisy, The Forsyth Institute: p. 17
Wikimedia Commons: p. 21, 39 l
Sarah Lebeer, Universiteit Antwerpen: p. 25, 79
Imageselect, Wassenaar: p. 27, 80
Maarten van der Wal / Micropia: p. 28, 29
iStockphoto: p. 30, 35, 40 l, 77
Center for Molecular Biology of RNA, University of California, Santa Cruz: p. 36
Triskelion: p. 38 m
Anja Taverne-Thiele, HMI WUR: p. 44
Michiel Kleerebezem: p. 46
Janneke Samsom, devisie Gastro-enterologie en voeding, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam: p. 49
Dicky J. Lindenbergh-Kortleve, divisie Gastro-enterologie en voeding, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam: p. 50
Marcel Jaklofsky, HMI WUR: p. 57
IFR Norwich: p. 58
Thinkstock: p. 62
Ype Driessen / Fotostrips.nl: p. 64
Voedingscentrum , Den Haag: p. 69, 70
Rink Hof, Amsterdam: p. 73
Örebro University: p. 82

Stichting Biowetenschappen en Maatschappij werkt samen met:



Dit cahier is mede tot stand gekomen door:





In dit nummer:

- Welke microben leven op en in ons?
- Hoe komen ze daar en wat doen ze?
- Wat zijn hun effecten op onze gezondheid?
- De betekenis van anti-, pre- en probiotica
- Hoe ons immuunsysteem bacteriën leert herkennen
- Microbioom- of bacterietherapieën voor zieke darmen, huid en vagina
- Hebben bacteriën controle over onze hersenen?

Redactie:
Michiel Kleerebezem
Wiel Hoekstra
Astrid van de Graaf

Met een voorwoord van Willem de Vos
en een nawoord van Robert-Jan Brummer

De tijd dat we bacteriën alleen zagen als gevaarlijk en ziekteverwekkend is definitief voorbij. We hebben ze hard nodig. Ze trainen het afweersysteem, helpen bij de spijsvertering, produceren vitamines en beïnvloeden zelfs ons gedrag. Hoe dat allemaal precies werkt, op cellulair en moleculair niveau, wordt druk onderzocht. Mede omdat het aanknopingspunten biedt voor de behandeling van ziekten als darmontsteking, eczeem, allergie, overgewicht en diabetes. De laatste tien jaar is het onderzoek aan het microbioom dan ook in een stroomversnelling terechtgekomen en explosief gegroeid.

In dit cahier beschrijven microbiologen, bioinformatici, voedingsdeskundigen, moleculair biologen, filosofen en artsen vanuit hun vakgebied de laatste stand van zaken rond het menselijk microbioom: op de huid, in de mond, darmen, vagina en longen, en wat dit betekent voor onze gezondheid. Mogelijke nieuwe behandelingen met bacteriën, bacteriofagen en voedingsmiddelen liggen in het verschiet. We staan aan het begin van een spannende ontdekkingsreis in de wereld van de mens en zijn microbioom.

bio wetenschap+ maatschappij

9 789073 196841