

Interacties op de ijsberg

Onderzoek uit KB8: diergezond en
dierenwelzijn



Interacties op de ijsberg

Take-home messages

- Interacties tussen pathogeen, gastheer en omgeving bepalen infectieziekteproblematiek
- Er zijn drie aangrijpingspunten om infectieziekteproblematiek aan te pakken: pathogeen, gastheer, omgeving
- Interacties kunnen complex zijn
- Ingrijpen op één aspect kan effecten hebben elders

Het ijsberg concept van infectieziekten



Het ijsberg concept van infectieziekten



Het ijsberg concept van infectieziekten

Clinical Perception of Problem



Clinically
Affected

Actual Herd Problem

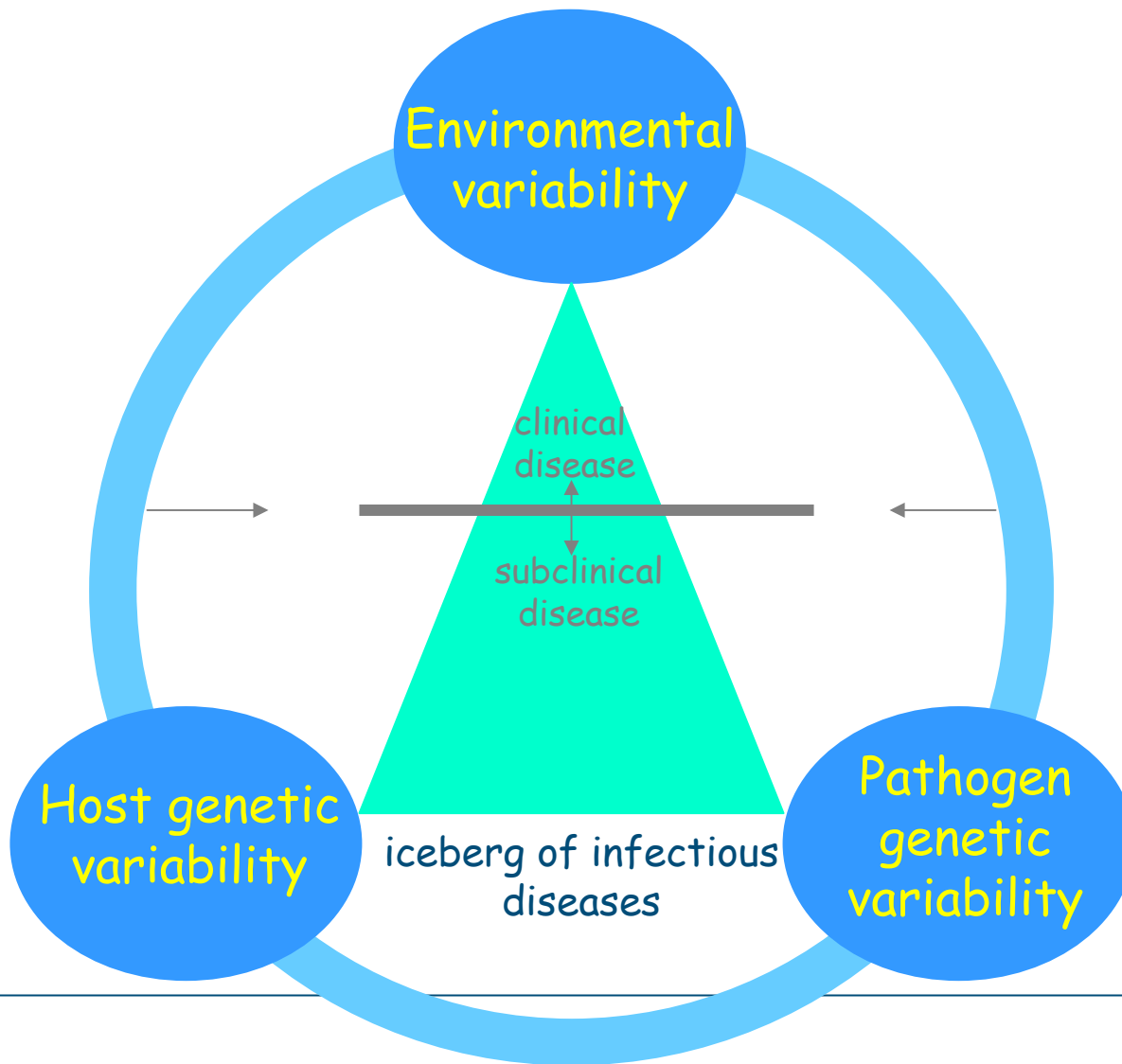


Clinically
Affected

Subclinically
Affected



Interacties tussen variabelen



Interacties op de ijsberg

geïllustreerd aan de hand van pareltjes

- Invloed van welzijnsbepalende omgevingsfactoren op het verloop van darminfecties
- Invloed van genetische factoren op het verloop van darminfecties
- Invloed van omgevingsfactoren op bacteriën

Invloed van omgevingsfactoren op het verloop van darminfecties

Effecten van vroege programmering op de infectierespons later in het leven

J. ten Napel, I. Walstra et al



Doelstelling project

- Onderzoek de ontogenie van het adaptatievermogen
 - Hypothese: verloop van infectieuze aandoeningen op latere leeftijd wordt beïnvloed door broed- en opfokomstandigheden
 - Welke broed- en opfokomstandigheden hebben invloed en hoe werkt het?
 - Identificeer welke adaptatieparameters (hormonen, cytokinen, etc.) veranderen door de broed- en opfokomstandigheden?

Opzet experiment

■ Contrast

- Alles zo optimaal mogelijk vs. praktijkomstandigheden
- Broeden embryo/kuiken: gangbaar vs optimaal
- Opfok omgeving: gangbaar vs verrijkt

■ Momenten

- Wk 8: infectie met 3 *Eimeria* stammen
- Wk 13: infectie IB virus (M41 stam)

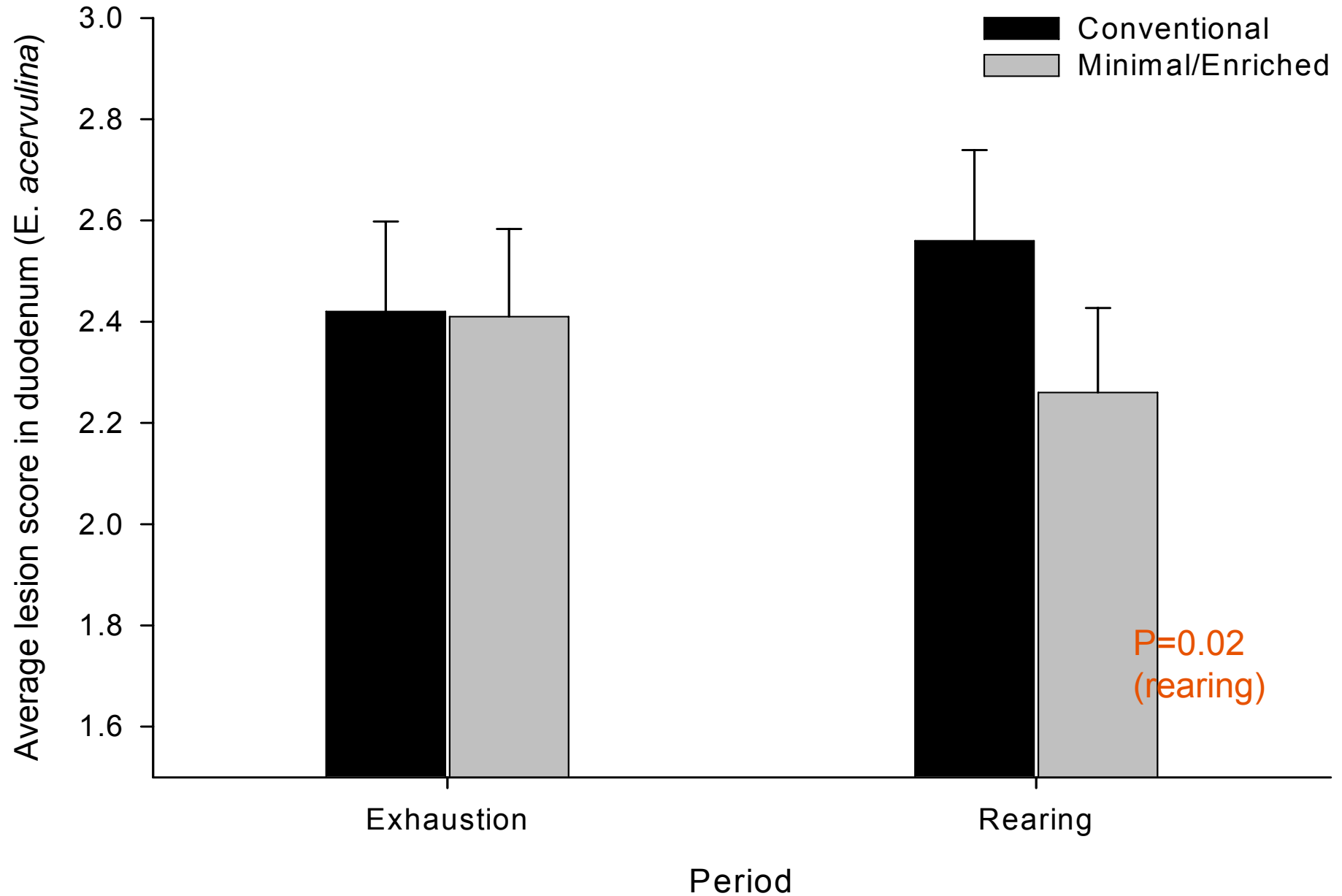
Verrijkt



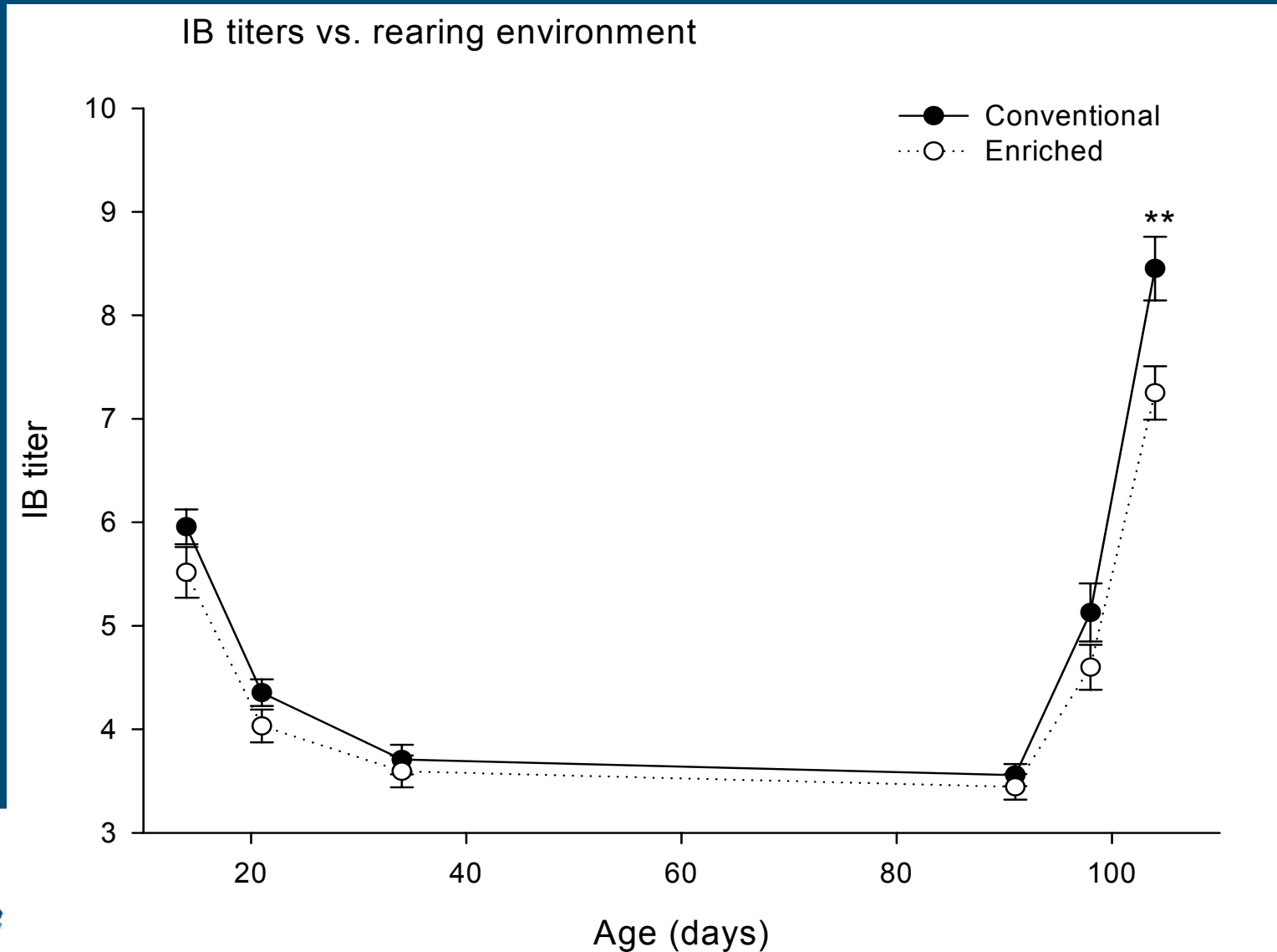
Conventioneel



Average lesion score in duodenum (*E. acervulina*)



IB titer bij gangbare versus verrijkte omgeving



Resultaten

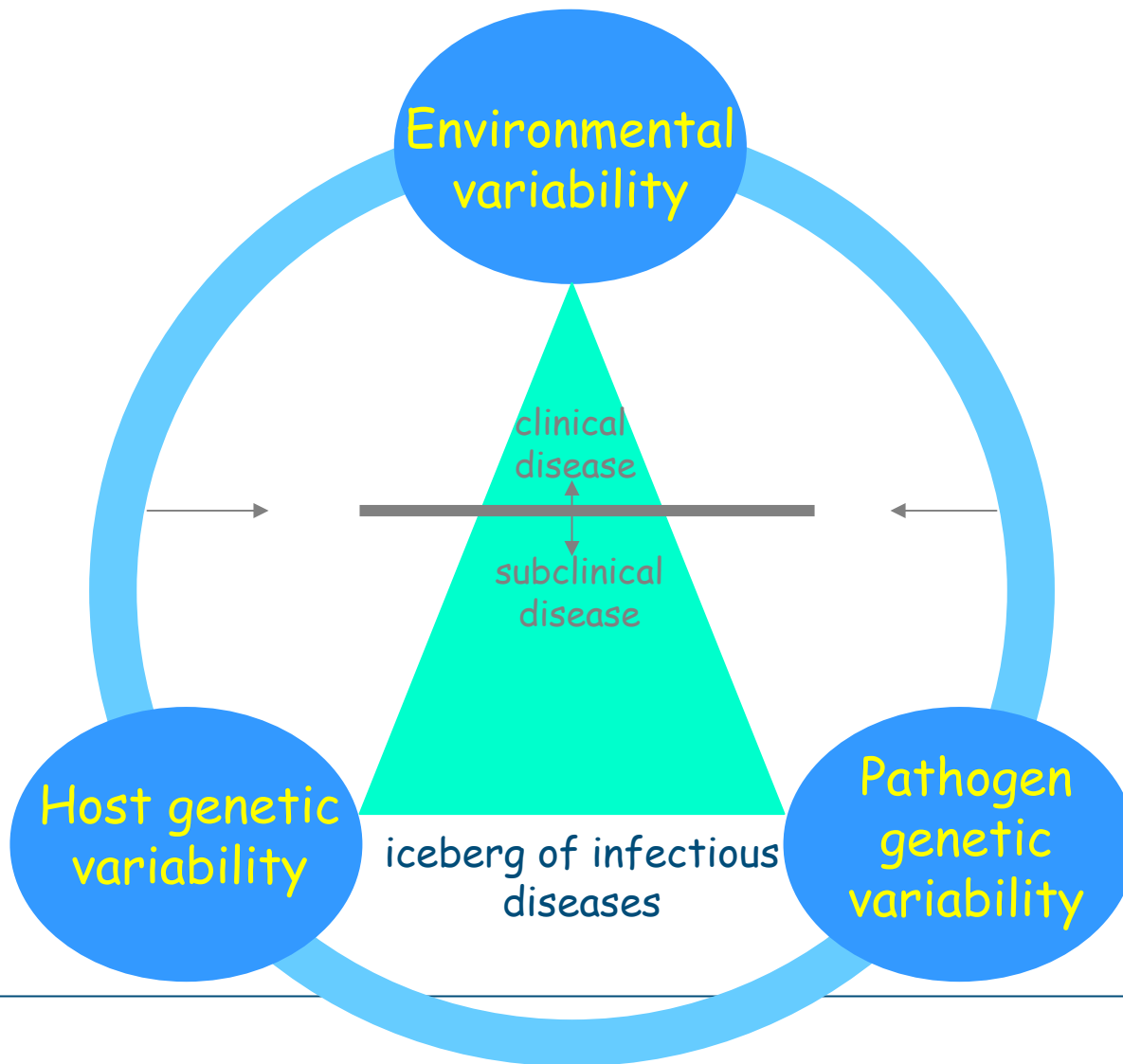
- Optimaal broeden rond het uitkomen
 - Hogere embryonale overleving
 - Vroeger uitkomstijdstip
 - Lagere angstigheid (tonic immobility gedragstest)

- Verrijkte opfokomgeving
 - Minder klinische symptomen na *Eimeria*
 - Lagere IB titer na infectie
 - Tendens van sneller herstel na beide infecties

Toekomst

- Integratie welzijns- en gezondheidsonderzoek
- Optimalisatie fysiologisch weerstandsvermogen door beïnvloeding omgeving en welzijn

Interacties tussen variabelen



Invloed van genetische factoren op het verloop van darminfecties

Analyse van responsverschillen in kuikens na *Salmonella* infectie

M. Smits, A. Rebel et al.

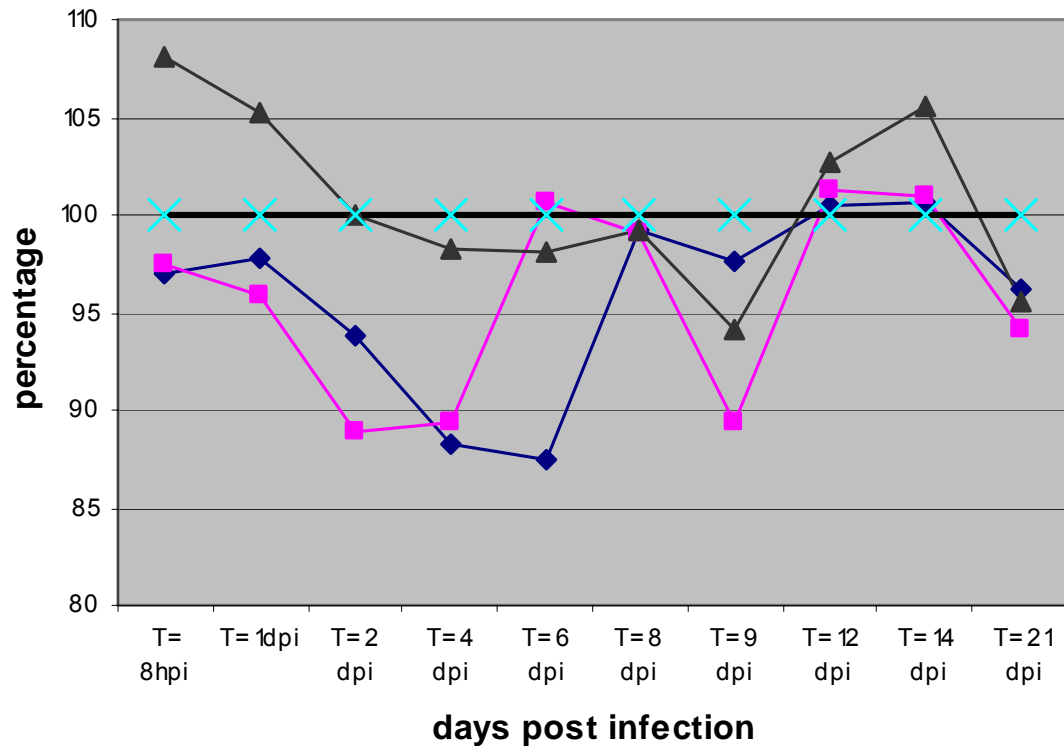


Doelstelling project

- Hypothese: verloop van infectieuze aandoeningen wordt beïnvloed door gastheer-genetisch factoren
- 3 verschillende commerciële kippenlijnen
- 6 groepen
 - per kippelijns 2 groepen: geïnfectedeerd en niet-geïnfectedeerd
 - Infectie met *Salmonella enteritidis*

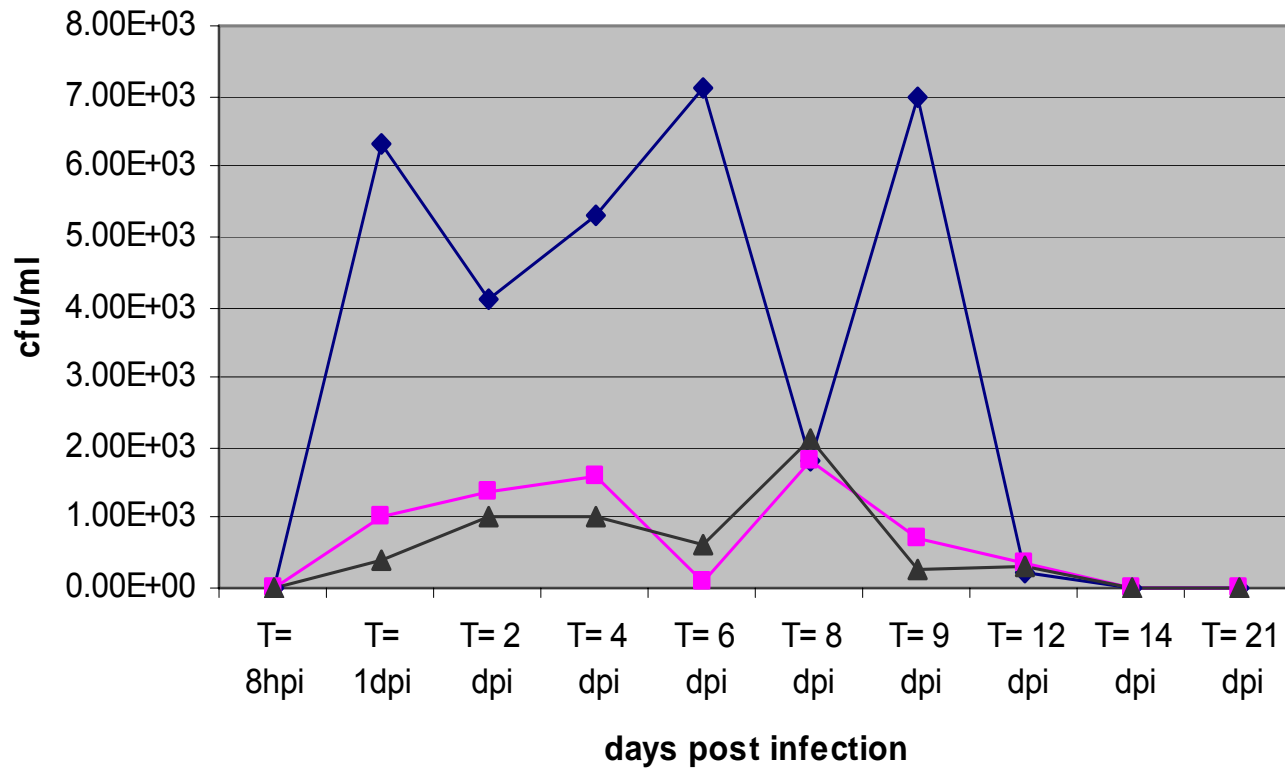
Resultaten

mean procentual weight infected chickens vx control chickens



Resultaten

Mean CFU/ml in the liver for gp 4,5,6



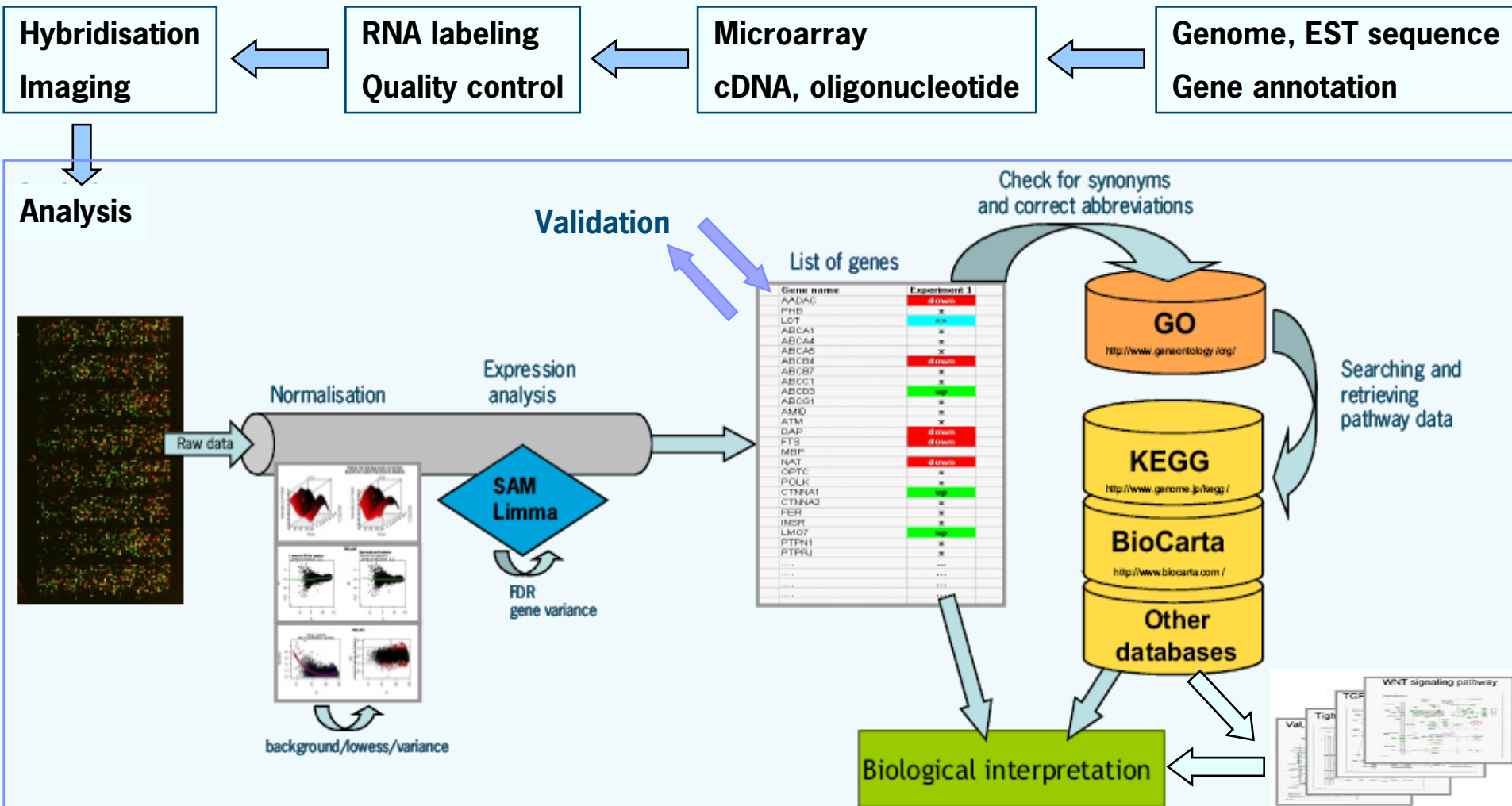
Resultaten

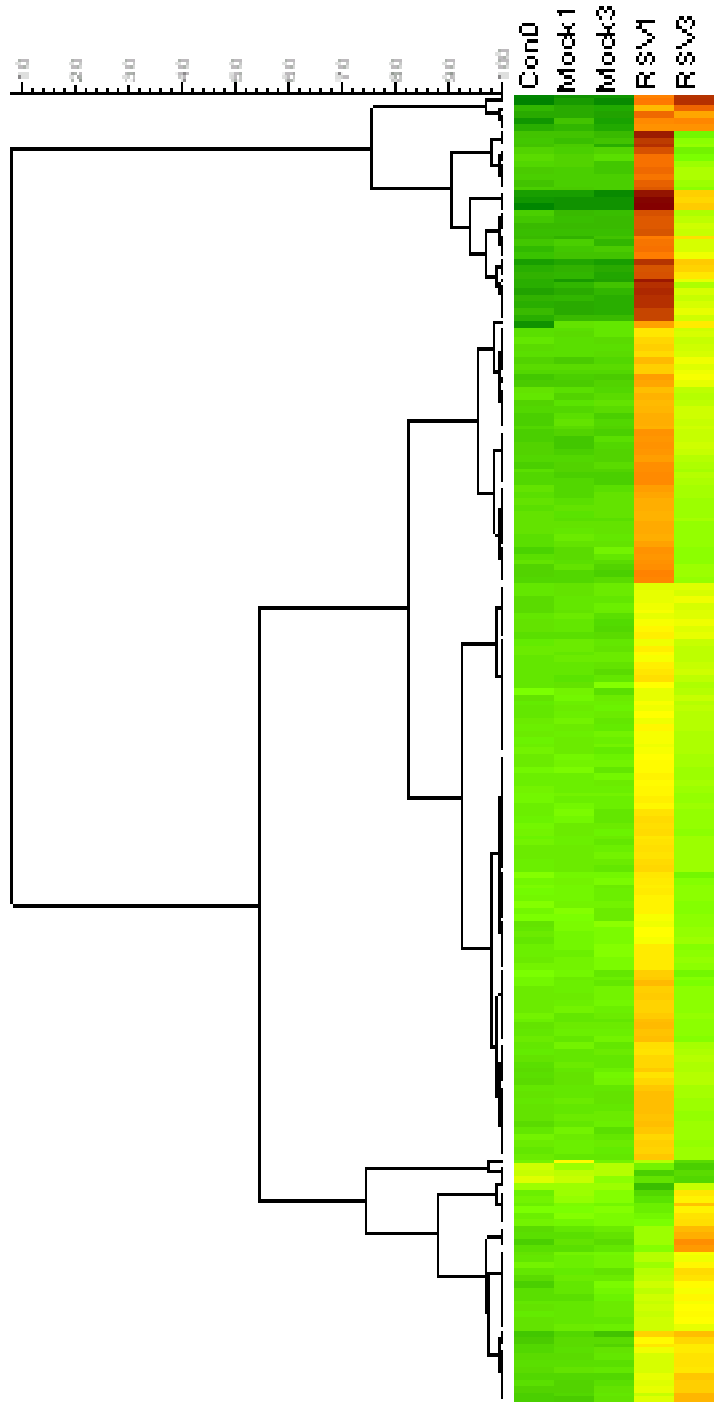
- Kuikens van twee lijnen vertonen gewichtsverlies na infectie, i.t.t. kuikens van een andere lijn
 - In één lijn sterke leverinfiltratie; in de twee andere geringe leverinfiltratie
 - In één lijn sterke infiltratie in het caecum.
-
- Dus de genetisch verschillende lijnen vertonen verschillen in hun respons op een *Salmonella* infectie

Gene expression analyses

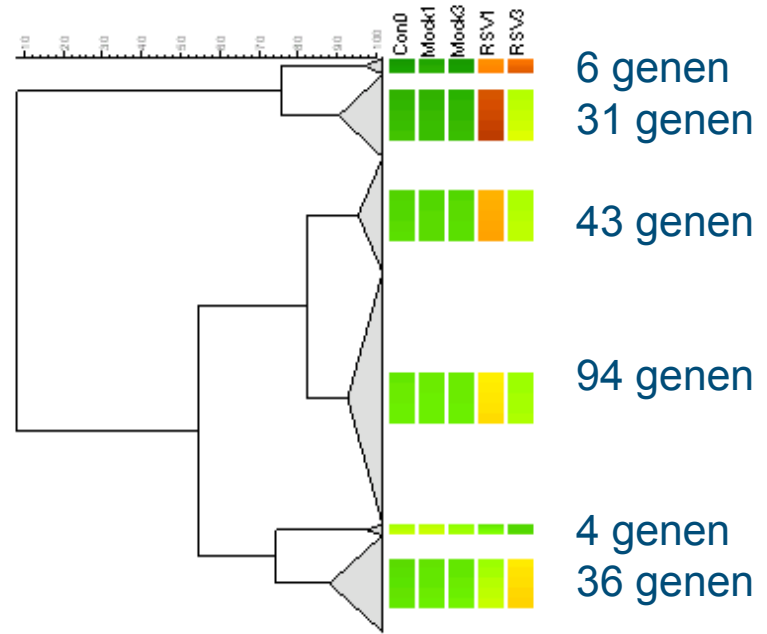
- Vertonen deze lijnen ook verschillen in genexpressie na *Salmonella* infectie?
- Whole genome array (20K)

Pathway analyses





1. *ADAM10*
 2. *ADAM10*
 3. *ADAM10*
 4. *ADAM10*
 5. *ADAM10*
 6. *ADAM10*
 7. *ADAM10*
 8. *ADAM10*
 9. *ADAM10*
 10. *ADAM10*
 11. *ADAM10*
 12. *ADAM10*
 13. *ADAM10*
 14. *ADAM10*
 15. *ADAM10*
 16. *ADAM10*
 17. *ADAM10*
 18. *ADAM10*
 19. *ADAM10*
 20. *ADAM10*
 21. *ADAM10*
 22. *ADAM10*
 23. *ADAM10*
 24. *ADAM10*
 25. *ADAM10*
 26. *ADAM10*
 27. *ADAM10*
 28. *ADAM10*
 29. *ADAM10*
 30. *ADAM10*
 31. *ADAM10*
 32. *ADAM10*
 33. *ADAM10*
 34. *ADAM10*
 35. *ADAM10*
 36. *ADAM10*
 37. *ADAM10*
 38. *ADAM10*
 39. *ADAM10*
 40. *ADAM10*
 41. *ADAM10*
 42. *ADAM10*
 43. *ADAM10*
 44. *ADAM10*
 45. *ADAM10*
 46. *ADAM10*
 47. *ADAM10*
 48. *ADAM10*
 49. *ADAM10*
 50. *ADAM10*
 51. *ADAM10*
 52. *ADAM10*
 53. *ADAM10*
 54. *ADAM10*
 55. *ADAM10*
 56. *ADAM10*
 57. *ADAM10*
 58. *ADAM10*
 59. *ADAM10*
 60. *ADAM10*
 61. *ADAM10*
 62. *ADAM10*
 63. *ADAM10*
 64. *ADAM10*
 65. *ADAM10*
 66. *ADAM10*
 67. *ADAM10*
 68. *ADAM10*
 69. *ADAM10*
 70. *ADAM10*
 71. *ADAM10*
 72. *ADAM10*
 73. *ADAM10*
 74. *ADAM10*
 75. *ADAM10*
 76. *ADAM10*
 77. *ADAM10*
 78. *ADAM10*
 79. *ADAM10*
 80. *ADAM10*
 81. *ADAM10*
 82. *ADAM10*
 83. *ADAM10*
 84. *ADAM10*
 85. *ADAM10*
 86. *ADAM10*
 87. *ADAM10*
 88. *ADAM10*
 89. *ADAM10*
 90. *ADAM10*
 91. *ADAM10*
 92. *ADAM10*
 93. *ADAM10*
 94. *ADAM10*
 95. *ADAM10*
 96. *ADAM10*
 97. *ADAM10*
 98. *ADAM10*
 99. *ADAM10*
 100. *ADAM10*





1 2 3 4 5 6

total

acute fase	2			2		2	6
IFN	2	12	6	7		2	29
chemokine		5	1	6		3	15
processing	1	2	2	9		11	25
apoptosis			4	1		1	6
ontsteking	1	5	7	29	1	5	48
DNA/RNA		1	4	3	1		9
cell cycle		2	1	2		2	7
metabolisme		2	2	5	2		11
rest		2	7	16		4	29
onbekend			9	14		6	29
	6	31	43	94	4	36	214

Gen-expressie profielen

- Laten zien welke genen uit- en aangeschakeld worden tijdens een ziekte-proces
- Breiden Virchow's klassieke cellulaire pathologie uit tot moleculair niveau ("pathways")
- Kunnen toegepast worden in bijv. vaccinontwikkeling

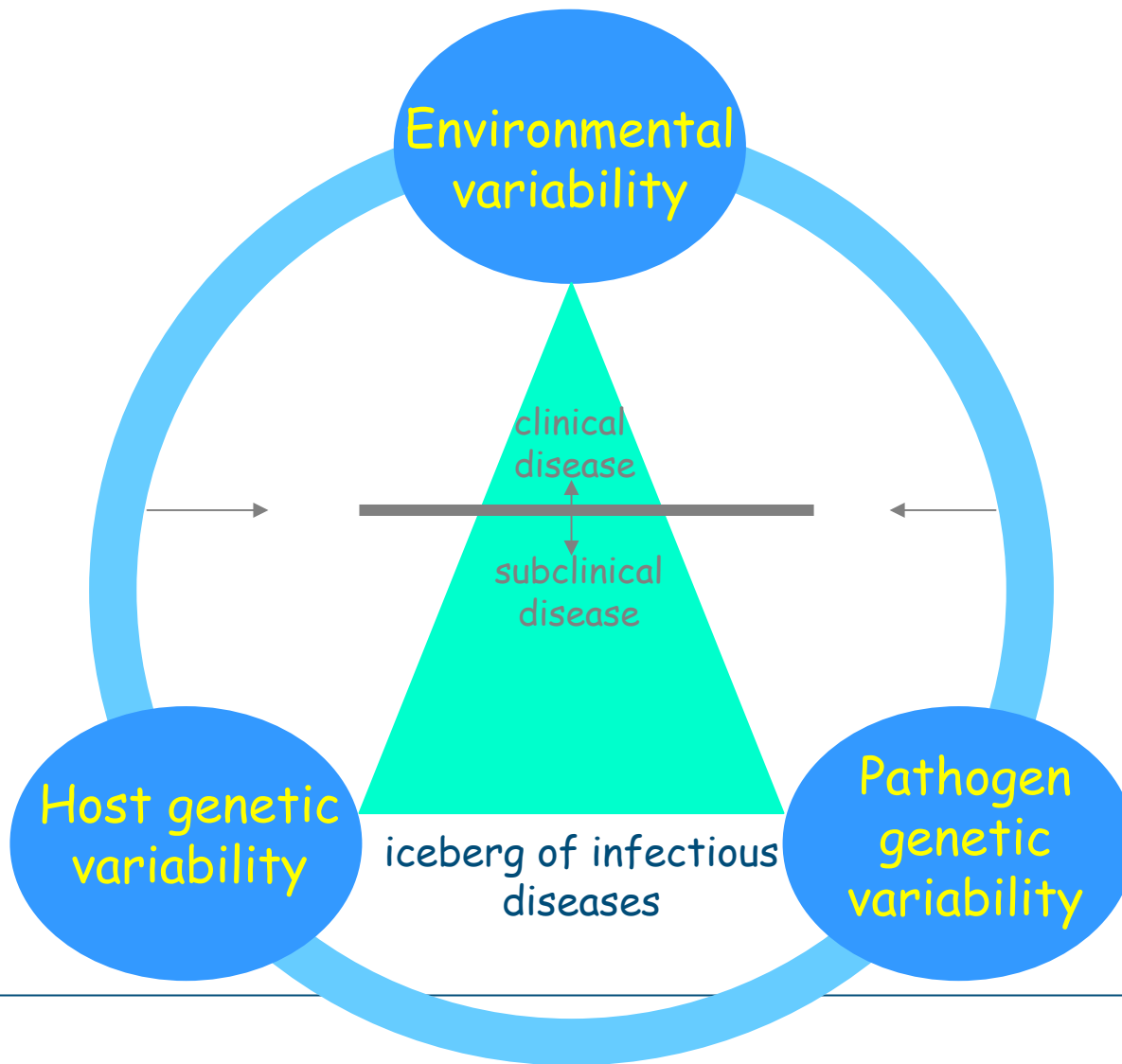
Resultaten

- Grote verschillen in genexpressie tussen de kippelijnen na *Salmonella* infectie
- N.B. Meer verschillen dan overeenkomsten
- Geïnduceerde “moleculaire pathways” verschillen ook tussen de kippelijnen
- Met name verschillen in genen die betrokken zijn bij T-cel activatie en macrofaagfunctie

Toekomst

- Toepassing inzichten in preventie, bijv. diagnostiek en vaccinontwikkeling

Interacties tussen variabelen



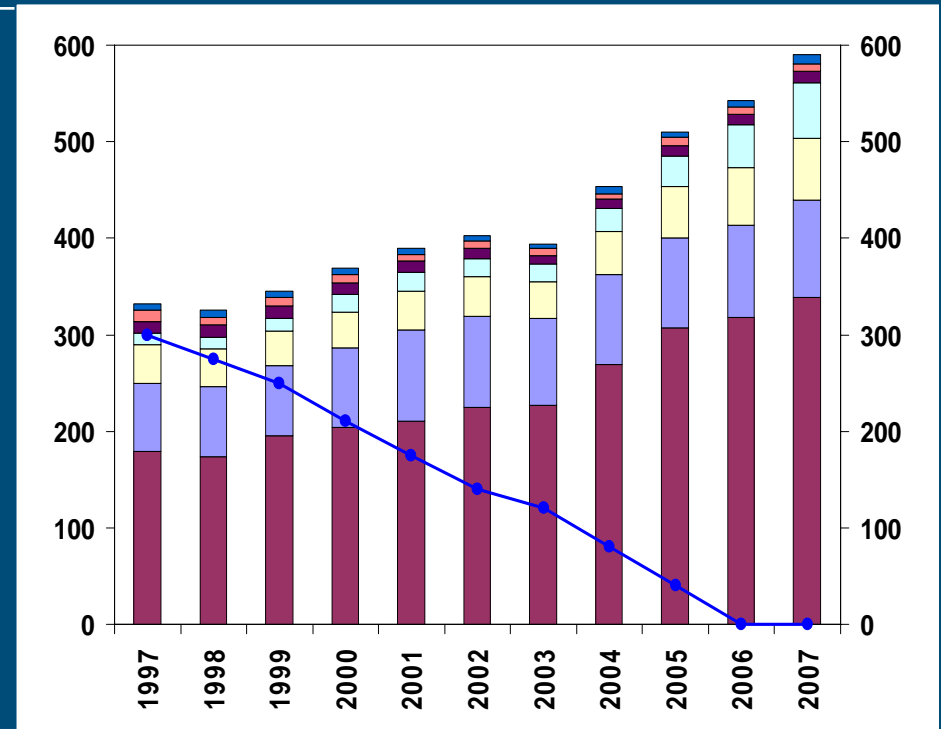
Invloed van omgevingsfactoren op bacteriën

Karakterisatie van resistentieoverdracht
D. Mevius et al



Omgevingsfactoren

- Toenemend gebruik van antibiotica
- Schaalvergroting houderij
 - veel dierbewegingen



90% hiervan is orale toediening in intensieve veehouderij

Humaan gebruik in KG ongeveer 10%

Selectie en verspreiding van resistentie

Blootstelling



Selectie

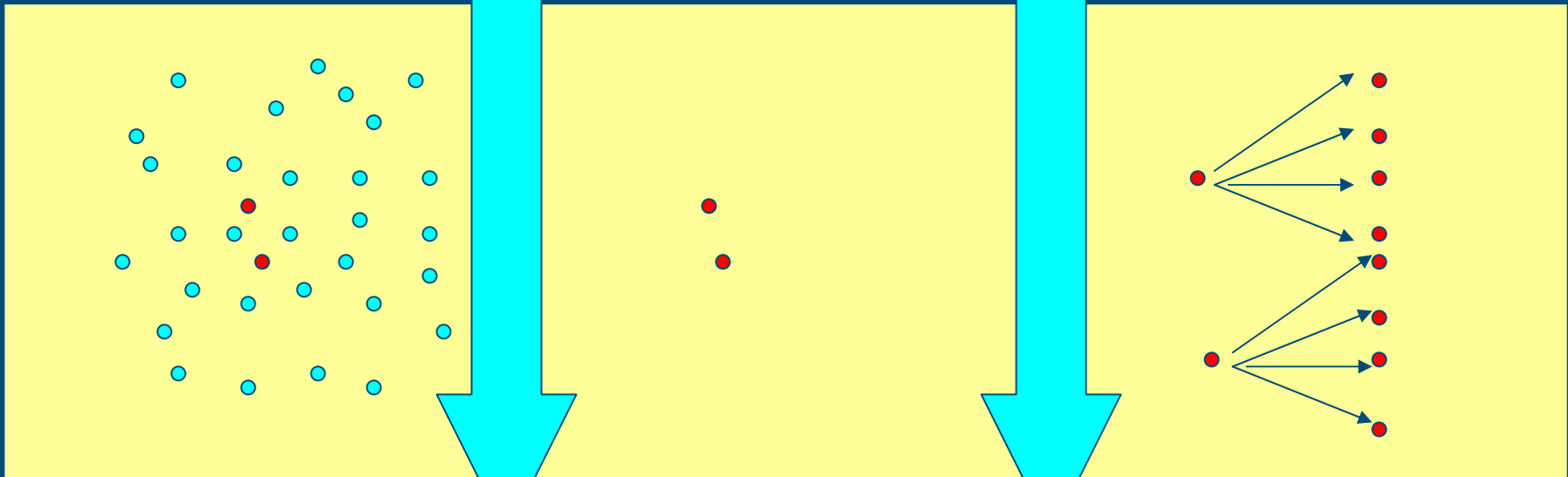


Verspreiding

Gevoelige populatie

Resistente kloons

Uitbraak, epidemie



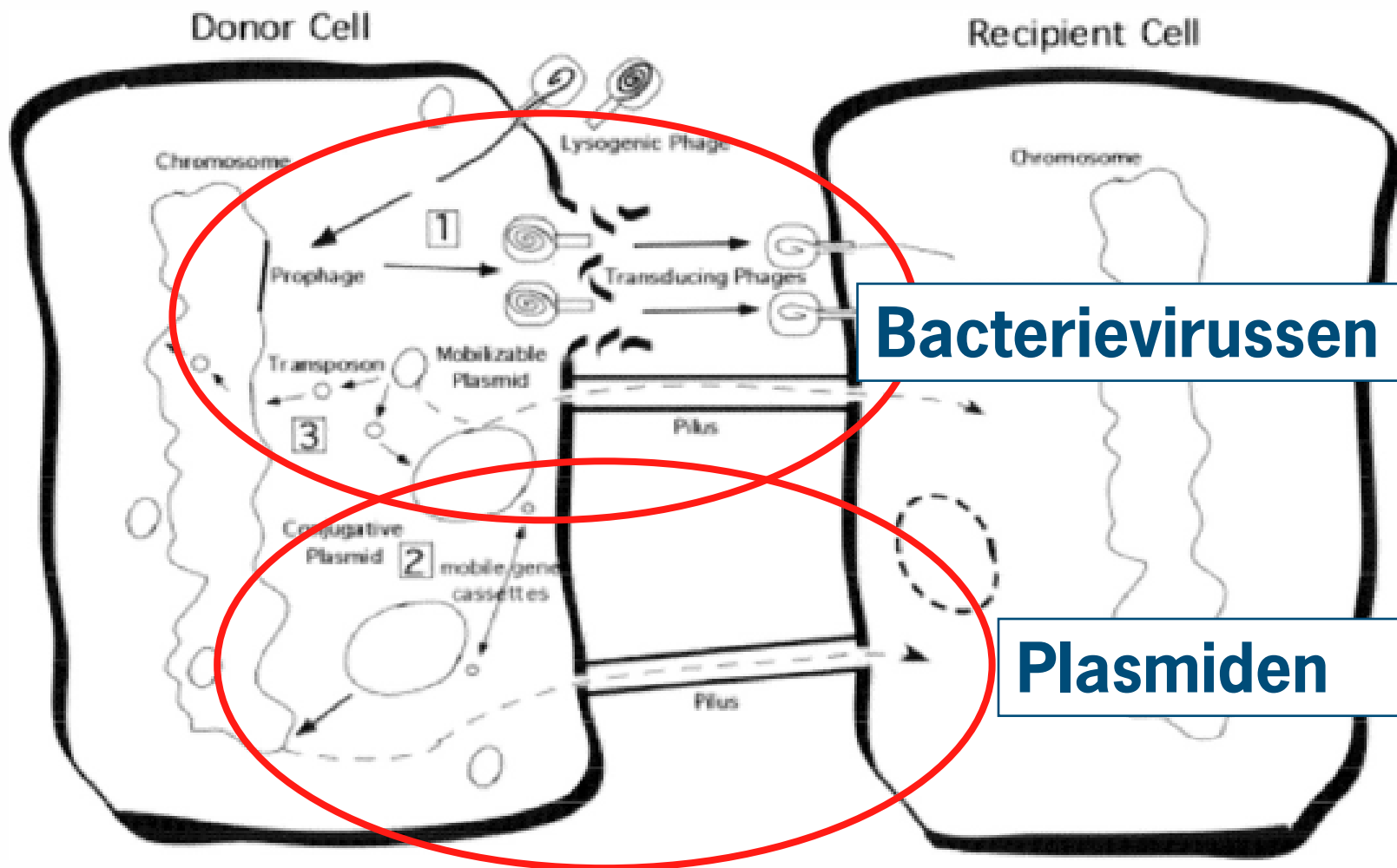
Antibioticum behandeling

Infectiecontrole

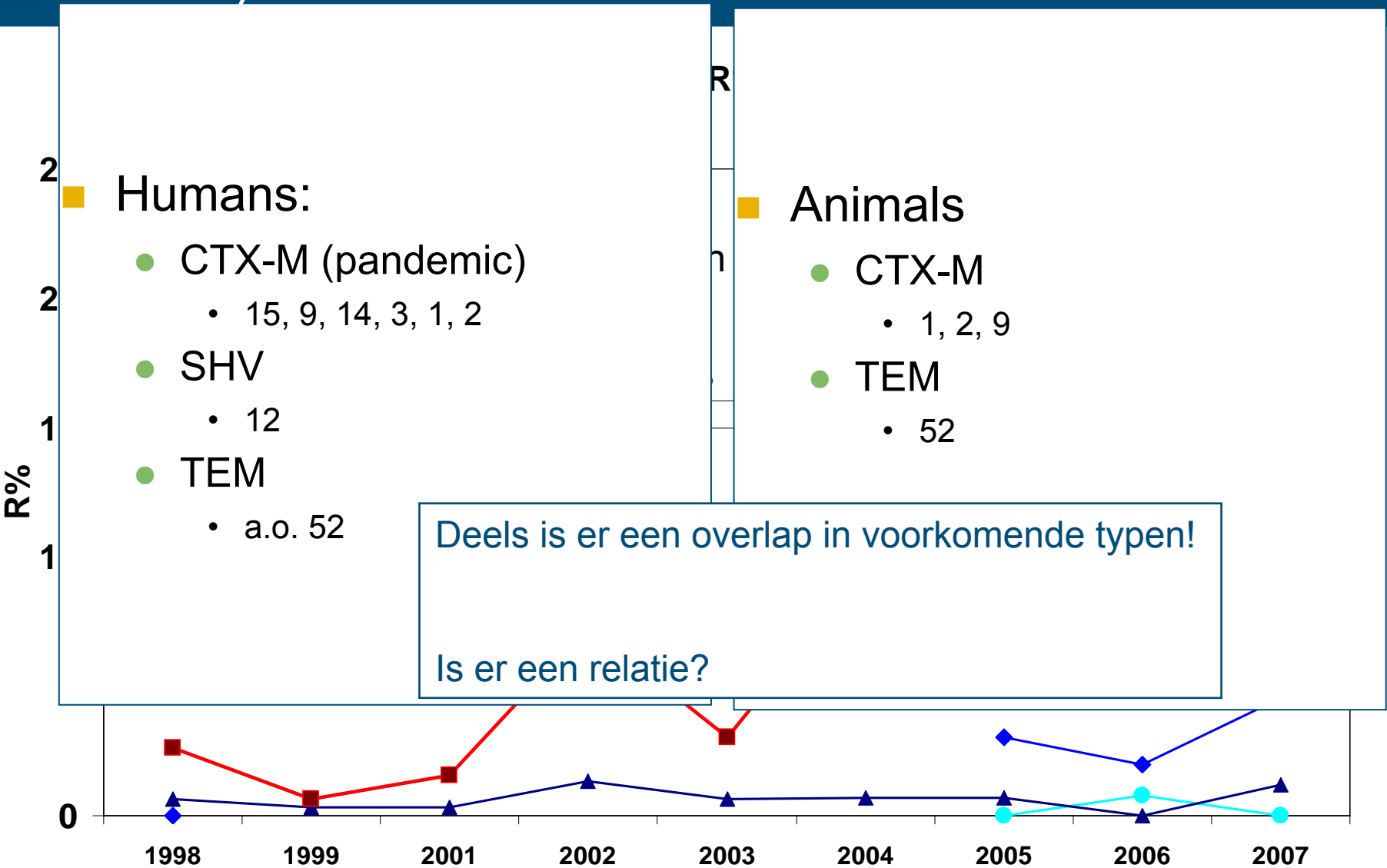
Geen fictie maar realiteit

- Toename resistentie in dieren
 - Zowel tegen individuele antibiotica als multiresistentie
 - In dierhouderij milieu waarin multiresistente stammen goed kunnen overleven en spreiden
 - Vb. MRSA en ESBLs

Gereedschap voor verspreiding van resistentie



Toename Cefotaxime resistentie (overdraagbare ESBLs)



Resultaten

Mechanismen voor overdracht en selectie van resistentie zijn aanwezig in de intensieve veehouderij

Typering van resistentie-markers ondersteunt tracering van overdrachtroutes

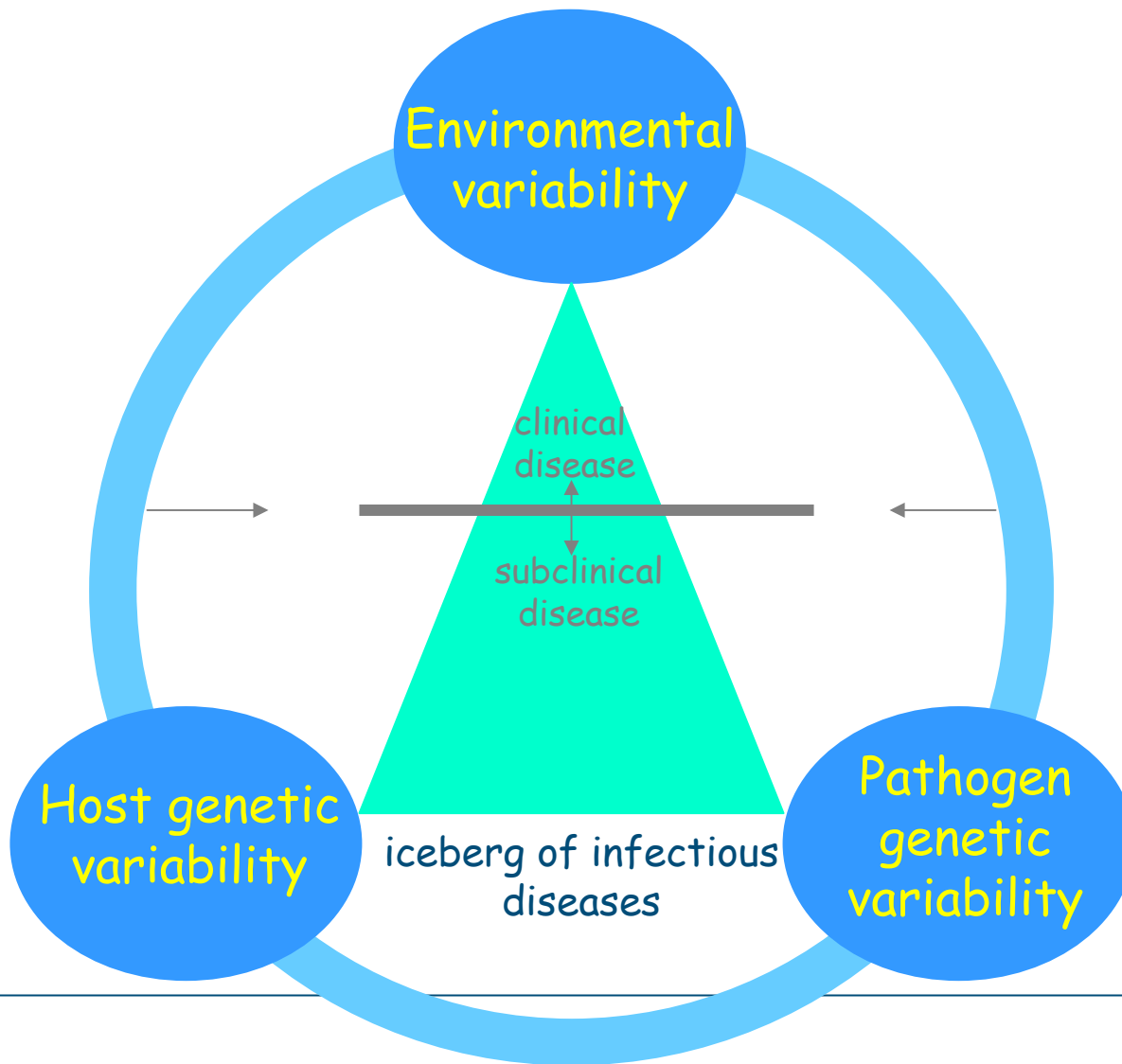
Toekomst

Controle resistentie door:

- Restrictief gebruik van antibiotica: vermindering, verfijning, vervanging
- Alternatieven
- Preventie met duurzame middelen

● Witboek

Interacties tussen variabelen



Interacties op de ijsberg

Take-home messages

- Interacties tussen pathogeen, gastheer en omgeving bepalen infectieziekteproblematiek
- Er zijn drie aangrijpingspunten om infectieziekteproblematiek aan te pakken: pathogeen, gastheer, omgeving
- Interacties kunnen complex zijn
- Ingrijpen op één aspect kan effecten hebben elders

Questions, remarks, comments, or helpful suggestions?

