

Op zoek naar de heilige graal

Obesitas, diabetes, prikkelbaredarmsyndroom, autisme of depressie. Steeds meer ziektes blijken samen te gaan met een afwijkend darmmicrobioom. Maar wat is eigenlijk een gezond of normaal microbiom?

Sinds kort kan het ook in Nederland. Een fecesmonstertje opsturen om de samenstelling van je darmbacteriën te laten bepalen. Kosten: bijna honderd euro. MyMicrozoo, een Spin-off van het servicelaboratorium voor DNA-analyses BaseClear, slaat daarmee de weg in van Amerikaanse voorgangers als the American Gut of uBiome. Maar word je wijzer van zo'n analyse? 'Wat een gezond microbiom is weten we niet,' geeft Jos Seegers, *chief commercial officer* van MyMicrozoo, aan. 'We geven klanten wel een indicatie van hun diversiteitsindex. Het is algemeen aanvaard dat hoge diversiteit belangrijk is, en omgekeerd dat aandoeningen een correlatie hebben met een lage diversiteit. Verder geven we informatie over welke ziektes en aandoeningen een verband hebben met microben.' Ook kunnen klanten hun eigen microbiom vergelijken met dat van andere deelnemers, die mogelijk overgewicht hebben of bepaalde medicijnen gebruiken, voornamelijk een luttele honderd. Daaruit mogen klanten vervolgens hun eigen conclusies trekken. Voorlopig geeft de uitslag meer zorgen dan inzicht, volgens arts-onderzoeker Yvette van Beurden, betrokken bij fecestransplantatie-onderzoek aan het VUmc. Zij krijgt regelmatig vragen van bezorgde mensen die de samenstelling van hun darmmicrobioom hebben laten bepalen en ontdekken dat dit afwijkt van 'normaal', en dan een fecestransplantatie willen. Van Beurden: 'Maar voorlopig is dat alleen een oplossing voor patiënten met een terugke-

rende infectie met de darmbacterie *Clostridium difficile*. Bij elke andere aandoening met een gevonden afwijkend darmmicrobioom is het de vraag of dit oorzaak of gevolg van de aandoening is. Vaak zijn deze ziektes multifactorieel, en is de mogelijke bijdrage van darmbacteriën nog onbekend.'

In balans

In het darmmicrobioom zitten twee grote groepen bacteriën, de Bacteroideten en de Firmicuten (meer dan 80 %). Verder twee kleinere groepen, de Actinobacteriën en Proteobacteriën (ca. 10 %) en nog vele anderen in kleine hoeveelheden. 'Bij veel ziektebeelden zien we dat de balans tussen die groepen verandert en de diversiteit minder is. Maar wat normaal is weten we niet. Als je ons darmmicrobioom vergelijkt met mensen uit Afrika krijg je een compleet ander beeld, onder andere door verschil in voeding en leefstijl. Maar lang niet alle Afrikanen hebben klachten.' Volgens Van Beurden is een gezond darmmicrobioom er een dat doet wat het doen moet: goed voor de spijsvertering zorgen, pathogenen onder controle houden en in goede relatie staan

'Het microbiom is net een tropisch regenwoud'

met het immuunsysteem. Kortom, een darmmicrobioom dat in balans is met de gastheer en een hoge diversiteit aan bacteriën heeft.

Vaak wordt een gezond microbiom vergeleken met een tropisch regenwoud, omdat biologische systemen met hoge biodiversiteit in het algemeen stabiel zijn. Een uitgeschakeld onderdeel kan snel door een ander worden overgenomen, zonder dat het systeem er consequenties van ondervindt. 'Dit geldt in de microbiologie ook,' zegt Michiel Kleerebezem, hoogleraar gastheer-microbeninteracties aan Wageningen University & Research. 'Het is niet zo gemakkelijk om een definitie van een gezond microbiom te geven, of het nu gaat om de dunne of dikke darm, huid, mond of andere locatie. Onze enige definitie op dit moment is de afwezigheid van ziekte en benoemt dus feitelijk de status van de gastheer in plaats van het microbiom.'

Synthetisch microbiom

Een gezond microbiom is dan ook de *holy grail* volgens zijn Wageningse collega, hoogleraar microbiologie Willem de Vos. De samenstelling en diversiteit van de micro-organismen varieert van persoon tot persoon. 'Iedereen heeft een ander microbiom, alhoewel verwanten meestal een meer vergelijkbaar microbiom hebben.'





De Vos is zelf bezig met de vraag welke bacteriesoorten of microbiële functies, zoals slijmafbrekers en vitamineproduceerders, een mensenmicrobioom minimaal nodig heeft. Het zogeheten *minimal microbiome*. Dit kan een basis zijn voor een synthetisch microbioom, een bacteriemengsel om darmaandoeningen of andere ziektes mee te behandelen.

Om daar grip op te krijgen zijn er verschillende benaderingen. De Vos: 'Je kan het kernmicrobioom van gezonde mensen bestuderen, je kan de belangrijkste microbiële omzettingen in kaart brengen en je kan de moleculaire interacties tussen de mens en zijn microbioom bestuderen. Dat is de lange weg die wel 20 jaar kan duren. Maar het kan ook pragmatisch door een soort *baseline* te bepalen van tienduizenden gezonde mensen. Die baseline kun je dan gebruiken om darmprofielen van niet-gezonde mensen mee te vergelijken.' Deze baseline geeft een 'bandbreedte' van bepaalde bacteriegroepen en bijbehorende functies in gezonde mensen.

Een belangrijke stap in die richting is gezet door twee grootschalige studies, Lifelines DEEP en het Vlaams Darmflora Project, naar de samenstelling van het darmmicrobioom van ieder meer dan duizend deelnemers. De studies zijn respectievelijk uitgevoerd door de groep van hoogleraar gen-

etica Cisca Wijmenga van het UMC Groningen en de groep van hoogleraar bioinformatica Jeroen Raes van de KU Leuven. Naast ontlasting is ook informatie verzameld over dieet, medicijngebruik en gezondheid.

Multifactorieel

'We wilden eerst weten welke factoren überhaupt de samenstelling van het microbioom beïnvloeden,' zegt Wijmenga. Dat zijn er veel, namelijk wel meer dan honderd, variërend van specifieke voedingsmiddelen en medicijnen tot persoonlijke kenmerken als leeftijd, geslacht en genetisch aanleg. 'Dit zijn allemaal nog correlaties, dus de vraag blijft of het oorzaak of gevolg is. Maar als je ziet dat het drinken van rode wijn geassocieerd is met hogere diversiteit, dan gaat het ver om te denken dat een gevarieerd microbioom zorgt dat je meer zin hebt in rode wijn. Maar uitsluiten kun je het niet.'

De resultaten van de Groningse studie komen voor 90 % overeen met de Vlaamse. 'Dat is spectaculair,' vindt Wijmenga. 'We hebben dan ook veel vertrouwen in die data.' Dat er zo'n grote overeenkomst is tussen beide studies komt volgens Wijmenga doordat de deelnemers ontlastingsmateriaal direct invroren hebben. 'Als je een monster bij kamertemperatuur laat

staan en opstuurt, kunnen sommige bacteriën lekker doorgroeien of verdwijnen, en daardoor verschuiven dan de verhoudingen.' Wijmenga vervolgt: 'Ook hebben we de deelnemers de vorm van hun ontlasting laten invullen met de Bristolstoelgangkaart. Dat zegt iets over de verblijfstijd in de darm en dat heeft een groot effect op de samenstelling. Daar moet je voor corrigeren.'

De gevonden factoren zijn een mooi startpunt volgens Raes en Wijmenga. Ze definiëren niet wat gezond is, maar zijn wel nodig om die vraag te kunnen beantwoorden. Raes: 'Het darmmicrobioom van iemand met de ziekte van Parkinson ziet er afwijkend uit. Maar als je weet dat deze patiënten vaak zwaar geconstipeerd zijn en dat constipatie de samenstelling sterk beïnvloedt, dan zegt die afwijking niet zoveel. Door deze factoren te identificeren kunnen we de achtergrondruis (*confounders*) verwijderen en gericht naar klinische vragen kijken.' Om de grens tussen gezond en niet-gezond af te bakenen, wil Raes eerst nog veel meer monsters analyseren. 'We verzamelen nu veel monsters van populaties die weinig bestudeerd zijn, bijvoorbeeld mensen die nog niet in contact zijn gekomen met antibiotica, of nog niet op een Westers voedingspatroon zijn overgegaan.' Nog werk te over dus. ●