

Microbолоom 1.0




Een mijlpaal in de fecesdiagnostiek

Prof. Dr. Burkhard Schütz



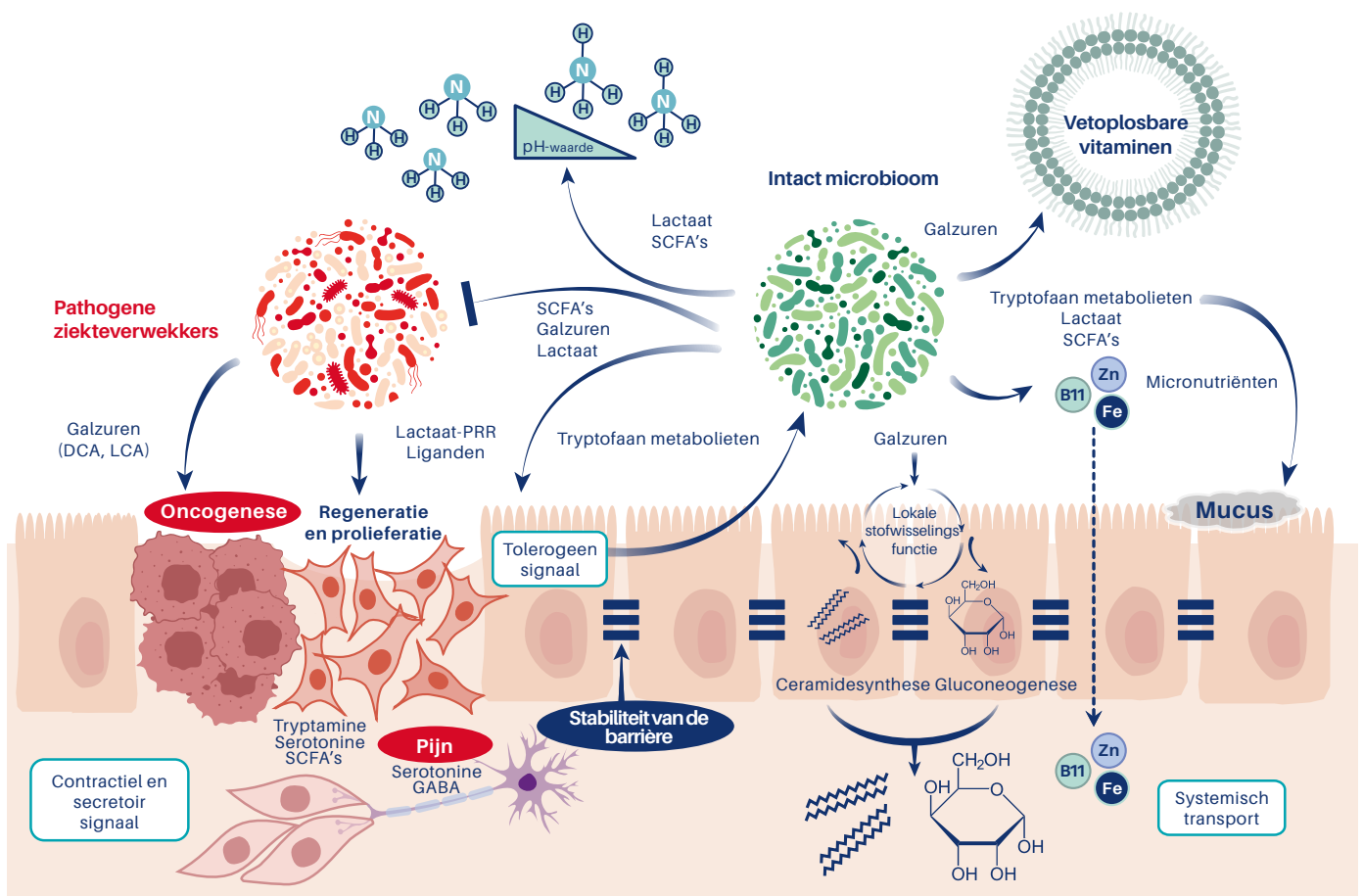
Microbioom 1.0

Een mijlpaal in de fecesdiagnostiek

- 
- De nieuwe test **Microbloom 1.0** is het resultaat van consequente verdere ontwikkeling op het gebied van fecesdiagnostiek. Terwijl de gebruikelijke **flora- of microbiomanalyses** gericht zijn op het aantonen van bacteriën in feces, legt het microbloom de focus op het onderzoek naar microbiële metabolieten. Het maakt een gedetailleerde beoordeling van actieve metabole processen en de effecten ervan op de **gezondheid** mogelijk.

Terwijl bacteriële analyses vaak slechts een globaal beeld geven van de gevolgen van microbiomveranderingen, biedt metabolietanalyse inzicht in wat er op dit moment daadwerkelijk gebeurt. Zo kan worden vastgesteld of bacteriën gifstoffen produceren. Daarnaast helpt deze analyse te begrijpen waarom cytotoxische galzuren, zoals DCA, zich ophopen in de galzuurpool en schade kunnen veroorzaken.

Metabolietanalyse draagt ook bij aan een beter begrip van de beschermende werking van darmbacteriën: hoe ze de darmbarrière versterken en beschermen tegen ziekteverwekkers. Hoe meer we leren over deze processen, hoe gericht we gepersonaliseerde therapeutische benaderingen kunnen ontwikkelen.



Afb. 1 Invloed van metabolieten op milieu, opname van micronutriënten en in vet oplosbare vitaminen, mucinevorming, darmperistaltiek, pijnperceptie, stabiliteit van de darmbarrière, slijmvliesregeneratie, oncogenese en afweer van pathogene ziekteverwekkers

20 metabolieten als sleutelindicatoren in de microbioloomanalyse

De kern van microbioomanalyse is het onderzoeken van metabolieten: kleine moleculen die in de darm ontstaan door de stofwisselingsprocessen van microbiële organismen. Metabolieten zoals tryptofaan, serotonine, GABA en histamine spelen een centrale rol bij gastro-intestinale aandoeningen, zoals het prikkelbare darmsyndroom (PDS) [1]. Deze test onderzoekt niet alleen deze voor PDS relevante metabolieten, maar ook bacteriële toxines, zoals p-cresol en indoxylsulfaat, evenals de belangrijkste galzuren, beschermende indoolderivaten en AhR-agonisten. Hierdoor biedt de analyse diepgaand inzicht in de rol van het microbioom bij darmgezondheid en ziekte.

In totaal worden 20 metabolieten gemeten. Deze zijn samengevat in de volgende tabel:

Tryptofaan metabolisme	Fenylalanine/tyrosine metabolisme	Neurotransmitters	Galzuren
■ Tryptofaan	■ Fenylalanine	■ Serotonine	■ DCA
■ Serotonine	■ Tyrosine	■ GABA	■ Geconjugeerde gz
■ Indool	■ p-cresol	■ Histamine	■ Vrije gz
■ Indool-3-propionzuur (IPA)			■ Cytotoxische gz
■ Indool-3-lactaat (ILA)			■ Beschermende gz
■ Indool-3-aldehyde (I3Ald)			■ Gz totaal
■ Indool-3-azijnzuur (IAA)			
■ Tryptamine			
■ Kynureninezuur			
■ Indoxylsulfaat			

Tab.1 In microbioloom 1.0 geanalyseerde metabolieten gerangschikt naar oorsprong of functie.

Uitleg: DCA: Desoxycholzuur, gz: galzuren

Microbiële metabolieten: sleutelfactoren van darmgezondheid

De effecten van microbiële metabolieten variëren van het reguleren van de darmactiviteit tot het moduleren van het immuunsysteem. Ter illustratie bespreken we enkele specifieke metabolieten en hun invloed op pijnperceptie, ontstekingsreacties en de integriteit van de darmbarrière. Dit onderstreept de cruciale rol van metabolieten in de darmgezondheid.

Serotonine

Serotonine beïnvloedt de darmfunctie via de 5-HT₃- en 5-HT₄-receptoren en speelt een cruciale rol in de regulatie van darmperistaltiek en pijnperceptie. Dysregulatie van de serotonineproductie kan leiden tot motiliteitsstoornissen en viscerale hypersensitiviteit, wat vaak wordt geassocieerd met aandoeningen zoals het prikkelbare darmsyndroom (PDS) [2].

GABA (gamma-aminoboterzuur)

GABA is een essentiële neurotransmitter die in de darm een rol speelt bij de modulatie van pijnsignalen. Een tekort aan GABA kan bij patiënten met het prikkelbare darmsyndroom (PDS) leiden tot een verhoogde viscerale pijnperceptie en een verhoogde gevoeligheid voor darmwandrekking [3].

Histamine

Histamine, een biogeen amine, speelt een cruciale rol bij de regulatie van maagzuursecretie en darmmotiliteit. Overmatige histamineproductie in de darm kan bijdragen aan ontstekingsreacties en gastro-intestinale klachten, zoals diarree en krampen [4].

Bacteriële toxines (bijv. p-cresol & indoxylsulfaat)

P-cresol en indoxylsulfaat, metabolieten van het eiwitmetabolisme, hebben pro-inflammatoire en pro-oxidatieve eigenschappen. Ze kunnen de mitochondriale functie verstoren en epitheelschade veroorzaken. Een verhoogde concentratie van deze toxines wordt vaak geassocieerd met een verzwakte darmbarrière, inflammatoire darmziekten en een verhoogd risico op colorectale kanker [5].

Galzuren

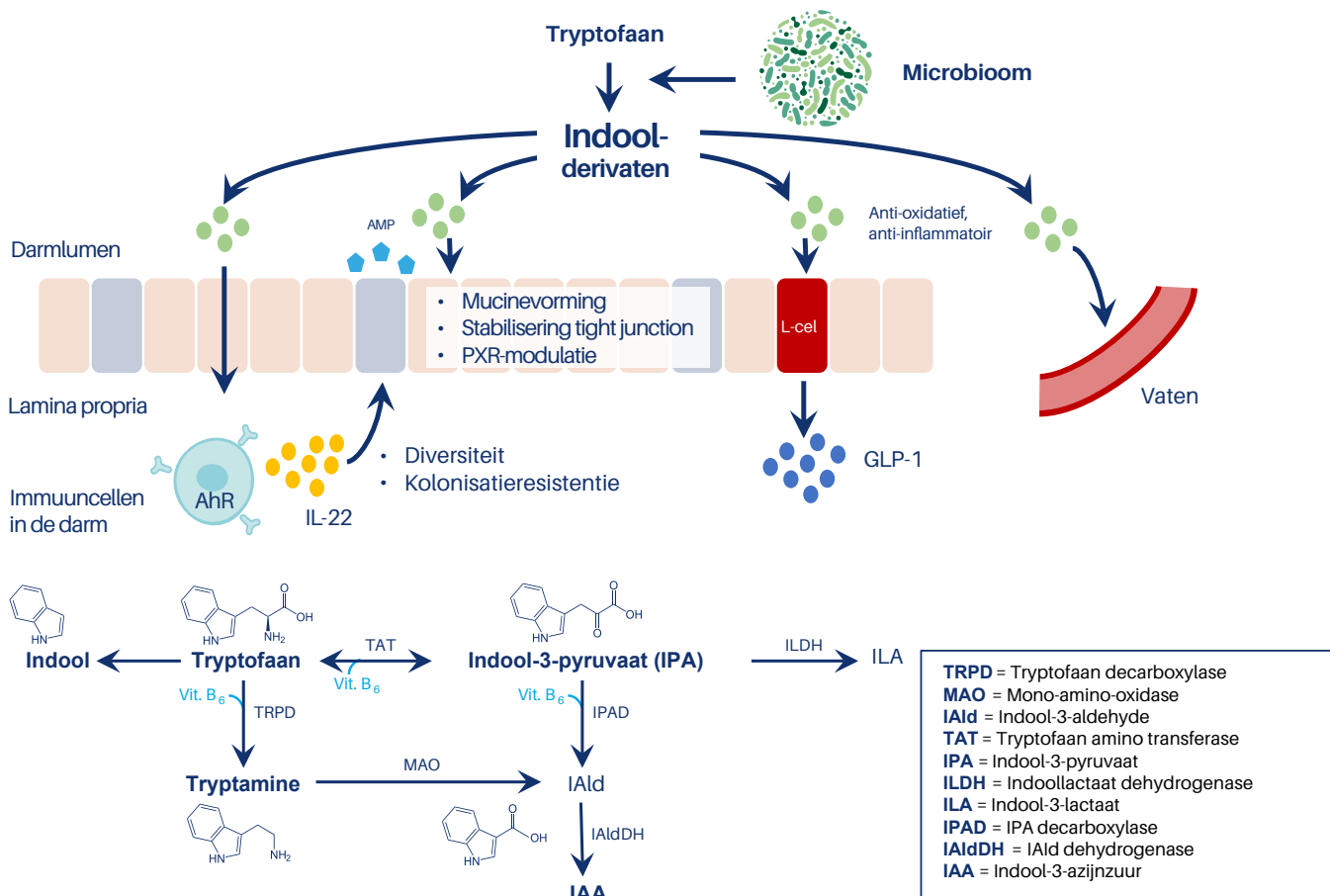
Galzuren spelen een essentiële rol bij de vetvertering en de absorptie van vetoplosbare vitamines. Ze variëren in structuur en functie en hebben een aanzienlijke invloed op de darmgezondheid. Een disbalans in de galzuursamenstelling, met name een toename van cytotoxische galzuren, kan ontstekingsprocessen bevorderen, bijdragen aan de vorming van galstenen en het risico op colorectale kanker verhogen. Daarentegen vertonen bepaalde galzuren, zoals ursodeoxycholzuur (UDCA) en lithocholzuur (LCA) in fysiologische hoeveelheden, beschermende eigenschappen [6].

AhR-agonisten

Beschermende indoolderivaten, zoals indool, indoolpropionaat, indoolaldehyde en indoollactaat, activeren de aryl-hydrocarbon-receptor (AhR) en spelen daarmee een belangrijke rol in het bevorderen van de diversiteit van de darmmicrobiota [7]. Dit is essentieel voor een evenwichtige darmgezondheid. Door AhR-activering stimuleren deze metabolieten tevens de afgifte van antimicrobiële peptiden (AMP), wat de kolonisatieresistentie verhoogt en bescherming biedt tegen pathogene bacteriën. Daarnaast ondersteunen AhR-agonisten de mucineproductie, wat de slijmvliesbarrière van de darm versterkt en de darmintegriteit behoudt [8]. Verder bevorderen deze indoolderivaten de afgifte van glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in de maag, waardoor de maaglediging vertraagt en het hongergevoel afneemt. Dit mechanisme kan bijdragen aan de regulatie van het lichaamsgewicht en mogelijk de preventie van metabole aandoeningen, zoals obesitas en diabetes type 2 [9].

Indool en indoolderivaten

IPA, IAld, IAA, ILA, tryptamine



Afb. 2 Indool en beschermende Indoolderivaten én hun invloed op diversiteit, kolonisatieresistentie, mucinevorming, darmpermeabiliteit, vrijkomen van GLP-1.

Therapie op basis van metabooluitslagen

De identificatie van specifieke metabolieten maakt een gerichte therapeutische aanpak mogelijk. Wanneer toxische metabolieten worden gedetecteerd, kunnen probiotica, prebiotica, voedingsinterventies of adsorberende middelen doelgericht worden ingezet om het bacteriële metabolisme te moduleren. Dit kan de productie van schadelijke metabolieten verminderen of hun binding en uitscheiding bevorderen, waardoor het risico op microbiële disbalans en gerelateerde aandoeningen wordt beperkt.

In tegenstelling tot therapeutische benaderingen die gericht zijn op het verrijken of verminderen van specifieke bacteriële populaties, kunnen stofwisselingsprocessen aanzienlijk sneller worden beïnvloed, vaak binnen enkele weken. Hierbij blijven de bacteriën in vergelijkbare aantallen aanwezig, maar passen zij hun metabolische activiteit aan. Deze metabole aanpassingen kunnen worden gemonitord door een daling van toxische metabolieten in feces, een geleidelijke normalisatie van het galzuurmetabolisme met fysiologische concentraties van primaire en secundaire galzuren, en met name een afname van cytotoxische galzuren. Een doelgerichte, op metabolisme gebaseerde therapie richt zich niet alleen op het verminderen van schadelijke metabolieten, maar vooral op het stimuleren van de vorming van beschermende indoolderivaten, die essentieel zijn voor de darmgezondheid. Deze beschermende metabolieten worden uitsluitend in een gezonde darmomgeving in voldoende mate geproduceerd. De bestaande therapeutische principes blijven van toepassing, maar kunnen nu gericht en effectiever worden ingezet door aanvulling met metabole of metaboliet-specifieke interventies. Door de diagnostische focus te verleggen van bacteriële samenstelling naar bacteriële metabolieten, kunnen therapeutische effecten al binnen enkele weken worden waargenomen. Blijven veranderingen uit, kan de behandeling veel eerder dan tot nu toe worden aangepast.

CONCLUSIE

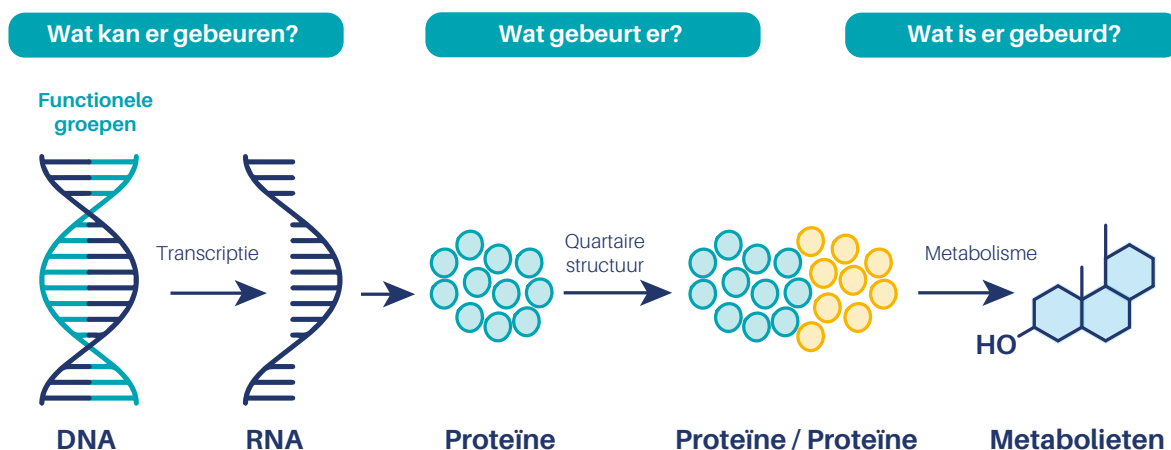
De nieuwe metaboolanalyse biedt een diepgaander en nauwkeuriger inzicht in de werking van het microbioom. In plaats van enkel de aanwezigheid van bacteriën te detecteren, richt deze test zich op de analyse van bacteriële metabolieten. Dit leidt niet alleen tot een preciezere beoordeling van darmgerelateerde problemen, maar maakt ook gerichtere en effectievere therapeutische interventies mogelijk.

Voordelen van de metaboolanalyse in één oogopslag

■ Uitgebreide diagnostische inzichten	Overzicht van actieve microbiële stofwisselingsprocessen
■ Doelgerichte therapeutische benaderingen	Gepersonaliseerde behandelingsmethodes op basis van metabolietprofielen
■ Vaststelling van toxische metabolieten	Identificatie van schadelijke metabolieten voor doelgerichte interventies
■ Beïnvloeding van stofwisselingstrajecten	Snelle therapeutische effecten door modificatie van het metabolisme
■ Betere controle over het succes van de therapie	Snellere waarneming van therapeutische effecten maakt aanpassingen in het therapieschema mogelijk.

Wat u ook moet weten!

In microbiomanalyses worden bacteriën geïdentificeerd op basis van hun genetische informatie (16S rRNA-next generation sequencing, 16S NGS) en toegewezen aan specifieke soorten of geslachten. Vervolgens worden bepaalde functionele eigenschappen aan deze bacteriën toegeschreven, of wordt de aanwezigheid ervan in verband gebracht met gezondheidsrisico's. Zo is bekend dat *Bifidobacterium* bijdraagt aan de productie van lactaat en daarmee de darmomgeving reguleert, terwijl *Faecalibacterium prausnitzii* een efficiënte producent is van butyraat, een essentieel korteketenvetzuur voor de darmgezondheid [10]. Echter, *Bifidobacterium* is niet de enige bacteriële groep die lactaat produceert, en *F. prausnitzii* is niet exclusief verantwoordelijk voor butyraatvorming. Ook andere bacteriën bezitten deze eigenschappen en dragen bij aan de productie van metabolieten. Om deze reden kunnen bacteriën worden gegroepeerd in functionele clusters op basis van hun metabool potentieel. Deze indeling is gebaseerd op wetenschappelijke literatuur en empirische gegevens die aantonen dat bepaalde bacteriën vaak genetische informatie dragen voor de productie van specifieke metabolieten. Het is echter onzeker of deze genetische informatie in een specifieke patiënt daadwerkelijk wordt uitgelezen en functioneel is. De aanwezigheid van een gen betekent immers niet automatisch dat het ook actief wordt geëxprimeerd. Alleen door tegelijkertijd de resulterende metabolieten in feces te analyseren, kan worden vastgesteld of de verwachte biochemische processen daadwerkelijk plaatsvinden. Zonder deze metingen blijft het een aanname. Met een bepaling van metabolieten in feces weet men echter precies wat er daadwerkelijk heeft plaatsgevonden. Dit is alleen mogelijk met de microbioloom analyse!



Afb. 3 Functionele groepen en het aantonen van metabolieten in feces: Het traject van gen in bacteriën via hun expressie tot aan de gemeten metaboliet.

Bron: eigen illustratie, aangepast naar *Acta Scientiae Veterinariae* (2010) 38 (Supl 2): S591ev

Literatuurvermelding:

- [1] Fitzgerald, P et al. "Tryptophan catabolism in females with irritable bowel syndrome: relationship to interferon-gamma, severity of symptoms and psychiatric co-morbidity." *Neurogastroenterology and motility* vol. 20,12 (2008): 1291-7. doi:10.1111/j.1365-2982.2008.01195.x
- [2] Mawe, Gary M, and Jill M Hoffman. "Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets." *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* vol. 10,8 (2013): 473-86. doi:10.1038/nrgastro.2013.105
- [3] Aggarwal, Surbhi et al. "Dysregulation of GABAergic Signalling Contributes in the Pathogenesis of Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome." *Journal of neurogastroenterology and motility* vol. 24,3 (2018): 422-430. doi:10.5056/jnm17100
- [4] Fabisiak, Adam et al. "Targeting Histamine Receptors in Irritable Bowel Syndrome: A Critical Appraisal." *Journal of neurogastroenterology and motility* vol. 23,3 (2017): 341-348. doi:10.5056/jnm16203
- [5] Di Paola, Rossella et al. "Possible Effects of Uremic Toxins p-Cresol, Indoxyl Sulfate, p-Cresyl Sulfate on the Development and Progression of Colon Cancer in Patients with Chronic Renal Failure." *Genes* vol. 14,6 1257. 13 Jun. 2023, doi:10.3390/genes14061257
- [6] Fleishman, Joshua S, and Sunil Kumar. "Bile acid metabolism and signaling in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets." *Signal transduction and targeted therapy* vol. 9,1 97. 26 Apr. 2024, doi:10.1038/s41392-024-01811-6
- [7] Gupta, Sonu Kumar et al. "Microbiota-derived tryptophan metabolism: Impacts on health, aging, and disease." *Experimental gerontology* vol. 183 (2023): 112319. doi:10.1016/j.exger.2023.112319
- [8] Shinde, Rahul, and Tracy L McGaha. "The Aryl Hydrocarbon Receptor: Connecting Immunity to the Microenvironment." *Trends in immunology* vol. 39,12 (2018): 1005-1020. doi:10.1016/j.it.2018.10.010
- [9] Kanoski, Scott E et al. "GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry." *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* vol. 310,10 (2016): R885-95. doi:10.1152/ajpregu.00520.2015
- [10] Miquel, S et al. "Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health." *Current opinion in microbiology* vol. 16,3 (2013): 255-61. doi:10.1016/j.mib.2013.06.003

Illustratieverantwoording:

© Miry Haval - stock.adobe.com

© Ruslan Tsyhanov - stock.adobe.com

© alfaolga - stock.adobe.com

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de