

Antwoorden op de vragen die niet zijn beantwoord tijdens het 4^e Harry Blom-beraad

1. Denkt u dat de microbiota van zowel mensen als muizen in co-evolutie ontwikkeld zijn? Als dat zo is, zou het dan niet link zijn om een andere diersoort een menselijk microbiom te geven? Zou een microbiom van een wilde muis dan niet een elegantere optie zijn?

Er vindt op dit moment een stevige discussie plaats of er sprake is van co-evolutie van microbiota en gastheer. Aan de ene kant is het duidelijk dat gastheer en microben een zekere mate van co-evolutie laten zien. Gastheer en microben zijn namelijk voor veel functies van elkaar afhankelijk. Er is echter ook veel overlap in functie van bijvoorbeeld de individuele bacteriesoorten in het microbiom. Het is daarom niet evident dat gastheer en specifieke bacteriestammen en bacteriesoorten zijn gecoëvolueerd in vertebraten. Het zou ook nog kunnen dat gastheren zijn gecoëvolueerd met microbiota. Er is geen helder antwoord.

English: There is an enormous debate if microbiota and hosts have co-evolved, should be considered one unit of evolution, and more in this line. On the one hand it is clear that hosts and microbes do show some co-evolution, as hosts and microbes depend for many functions on each other. However, there is a large redundancy in function among e.g., the individual bacterial species in the microbiota. So, concluding that hosts and specific bacterial strains/species have co-evolved in especially in vertebrates not that clear cut. Maybe hosts have co-evolved with microbiota function? So alas no clear answer here.

2. In publicaties wordt zelden wat gezegd over het microbiom. Zou een publicatie informatie over het microbiom moeten bevatten?

In theorie zou het heel nuttig zijn als bij elke muizenproef precies staat welke bacteriën er voor, tijdens en na het experiment aanwezig waren, en in welke verhoudingen. Dat is om verschillende redenen in ieder geval nu nog niet realistisch. Daarnaast is tot nu toe is niet bekend welke bacteriën binnen het microbiom cruciaal zijn voor verschillen in uitkomsten. Het is vrijwel zeker dat de samenstelling van een microbiom niet gelijk zal zijn tussen verschillende instituten. Het is de vraag wanneer dat een effect zal hebben op de uitkomsten en wanneer niet. Het zou wel handig kunnen zijn om te vermelden of bacteriën waarvan we nu wel al effecten weten, zoals SFB en Prevotella, aanwezig zijn in de gebruikte muizen.

3. Als er zoveel verschillen in de muizenstammen zijn per leverancier, hoe kun je dan iets zeggen over de resultaten? Zou het goed zijn om je experiment in verschillende faciliteiten uit te voeren om te kijken of je dezelfde resultaten krijgt?

De muizenstammen zijn genetisch wel vergelijkbaar. Het is niet zo dat het microbiom altijd een verschil in uitkomst zal geven. Het is alleen wel een factor waar je rekening mee moet houden. Het is wellicht zelfs een sterker bewijs als met dezelfde stam op verschillende instituten dezelfde bevinding gedaan wordt. In de literatuur is hier vaak minder ruimte voor omdat er een publicatiebias is voor "nieuwe" bevindingen in plaats van bevestigingen. Tegelijkertijd is het natuurlijk ook erg interessant als een sterk fenotype niet herhaald wordt in een andere faciliteit met exact dezelfde muizen, omdat dan de microbiota wellicht een belangrijke (misschien nog onbekende) rol speelt bij het fenotype.

4. Gaan we naar een situatie waar per onderzoeksvraag een specifiek bacteriepakket wordt samengesteld en toegediend aan germ-free dieren? En hoe gaan we dat organiseren qua huisvesting en verzorging om kruiscontaminatie te voorkomen?

Waarschijnlijk niet. Een model wordt gekozen of ontwikkeld omdat een bestaande situatie nagebootst wordt. Het zal daarom zeer van de vraagstelling afhangen. In onderzoek dat zich specifiek richt op het microbioom zou je zulke proefopzetten voor kunnen stellen. Dit vraagt inderdaad een hele andere inrichting en logistiek dan in de conventionele dierproeven.

5. Vind je de SFB gunstig of ongunstig in je microbiota?

Dat hangt ervan af wie je vraagt, en wat je onderzoekt. Onderzoekers die werken aan Th17 cellen zijn blij met SFB omdat zonder deze bacteriën er erg weinig Th17s uit de dunne darm te isoleren zijn en er dus moeilijk experimenten mee te doen zijn. Ik zie SFB meer als een subklinische infectie die niet per se de gezonde, homeostatische situatie in de darm nabootst. Dus ik neig meer naar "ongunstig". SFB-achtigen komen in mensen alleen voor in de eerste paar levensjaren; daarna verdwijnen ze. Waarschijnlijk door adaptieve immuunresponses (IgA). De vraag is dus of het gezond is. Tegelijkertijd kan je ook zeggen dat het hoort bij een gezonde darm-ontwikkeling.

6. Recente studies wijzen uit dat cholesterolrijk dieet niet noodzakelijk vertaalt naar hypercholesterolemie. Hoe dienen we de resultaten van deze studies te interpreteren in dat licht?

De lever zet cholesterol om in galzuren. Galzuren worden in de darm door darmbacteriën omgebouwd tot galzouten, die vervolgens in de ontlasting uitgescheiden worden. De omzetting van cholesterol in galzuren is de belangrijkste route in het lichaam om cholesterol te elimineren. De effecten van een cholesterolrijk dieet kunnen daarom gemaskeerd worden door een toename in de uitscheiding van galzouten in de ontlasting. Dit wordt heel vaak niet meegenomen in humane studies.

7. Hoe kun je door antibiotica te geven een germ-free muis maken?

Antibiotica kan de hoeveelheid bacteriën tijdelijk zeer sterk reduceren maar germ-free worden ze niet en microbiota groeit snel terug na stoppen van abx.

8. Werd aan de muizen bij 6 graden ook kooiverrijking gegeven of in groepen met en zonder verdeeld? Dit kan hun thermoregulatie namelijk beïnvloeden. Hebben ze kooiverrijking (kunnen ze een gesloten nest maken) en worden ze sociaal gehuisvest in experimenten waarbij ze bij 6 graden gehuisvest worden?

De muizen werden per 2 gehuisvest waarbij gelet werd op gelijk gewicht. Het klopt dat nestbouw een gunstig microklimaat kan geven, maar de paper geeft helaas geen informatie over kooibedding/verrijking etc. De huisvesting was bij beide temperaturen gelijk. De fysiologische reacties van de muizen geven overigens aan dat ze wel degelijk koude ervaren hebben.

9. Muizen worden in een lab bij zeer geregleerde omstandigheden gehouden (temperatuur, daglengte, voer). Evt. kan voer van samenstelling iets verschillen, maar in de zomer geproduceerd voer wordt niet per definitie in de zomer gegeven. Toch zie je regelmatig circanuale effecten op experimenten of in fok. Hoe zouden we dit kunnen verklaren?

Dieren hebben meerdere endogene klokken. De bekendste is de circadiane klok, die je gebruikt om je dag- en nachtritme te handhaven. Deze zorgt er bijvoorbeeld voor dat je rond hetzelfde tijdstip wakker wordt. Daarnaast hebben dieren o.a. een circanuale klok, die zorgt voor handhaving van de endogene jaarritmiek. Denk aan de timing van rui en voortplanting. Die circanuale klok gaat misschien wel in vrijloop onder de constante daglengtes en temperaturen, maar je blijft hierdoor wel een jaarritmiek zien. De duur zal wel iets afwijken van 365 dagen.

10. Eten muizen meer als ze in koude omgeving gehouden worden in het experiment? Bewegen ze dan meer of minder?

De auteurs geven aan dat de voedselopname relatief stabiel bleef bij koude omgevingen. De muizen bleven wel op gewicht. De veranderingen in het darmtract duiden erop dat de vertering van de dieren veel efficiënter werd bij koude omgevingen. Waardoor ze dus met een gelijke voedselopname toch meer energie konden uitgeven.

11. Is er wel eens gekeken naar het microbioom bij trekvogels?

Ja, o.a. bij steltlopers in het vrije veld.

12. Welke alternatieven voor microbiomstudies zijn er? Ik denk bijvoorbeeld aan het TIM-model (TNO Maag-darmsysteem). Is dat hiervoor bruikbaar?

Het ligt helemaal aan de vraagstelling welk model geschikt zou kunnen zijn voor microbiomstudies. In een model waarin het immuunsysteem bestudeerd wordt, worden andere eisen gesteld dan in een studie waarin de interactie tussen één bacteriestam en een darmcel bestudeerd kan worden. TIM kan dus voor specifieke vragen bruikbaar zijn, maar is niet ideaal voor veel andere onderzoeksvragen.

13. Helpt het microbioom om meer richting persoonsgebonden therapie te gaan voor het behandelen van bepaalde ziektes? Is dit haalbaar om dit voor elke patiënt te doen in de toekomst?

Het ligt voor de hand dat er uiteindelijk een soort risicoprofiel gemaakt kan worden op basis van het aanwezige microbioom. Dit kan dan helpen in de juiste keuze uit de beschikbare behandelingen. Het zou kunnen dat er in de toekomst ook specifieke behandelingen ontwikkeld zullen worden om bepaalde risico bacteriestammen af te remmen en “positieve” bacteriestammen te stimuleren.