Darmbacteriën worden gelinkt aan allerlei ziekten



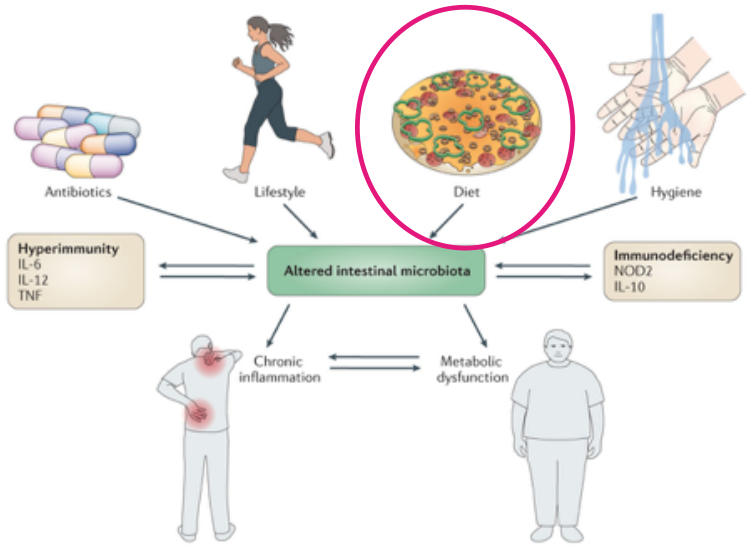
Fecale microbiota transplantatie

maakt een slanke muis obees



Turnbaugh, *et al.* (2006) *Nature*

Veranderingen in darmmicrobiota



KU LEUVEN

GHENT UNIVERSITY

Microbioom en intoleranties:

het effect van voeding op het microbioom

Prof. dr. Marie Joossens
KULeuven
UGent

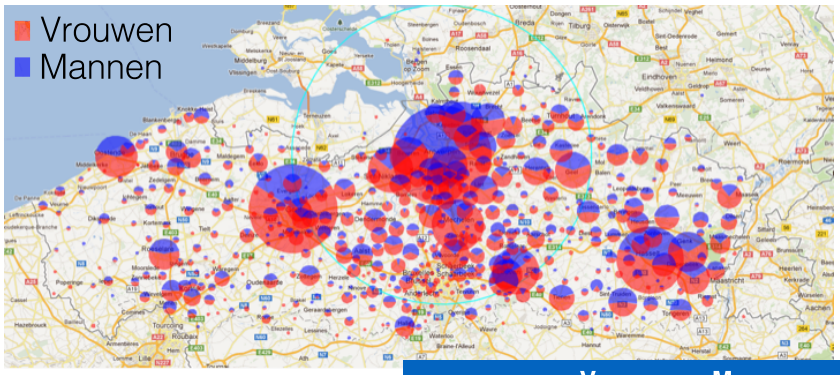
VIB-KU LEUVEN CENTER FOR MICROBIOLOGY

LM-UGent

Vlaams Darmflora Project

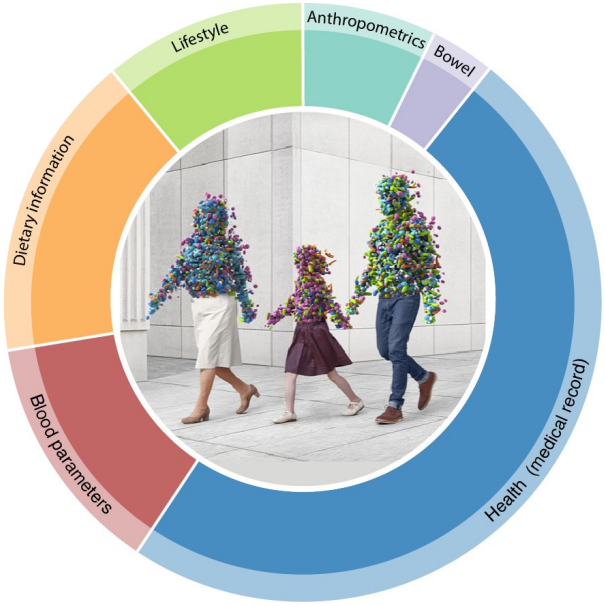


Vlaams Darmflora Project



	Vrouwen	Mannen	Totaal
Aantal deelnemers (%)	2956 (63)	1732 (37)	4688
Leeftijd deelnemers (Q1-Q3)	47 (35-57)	53 (38-62)	49 (36-59)

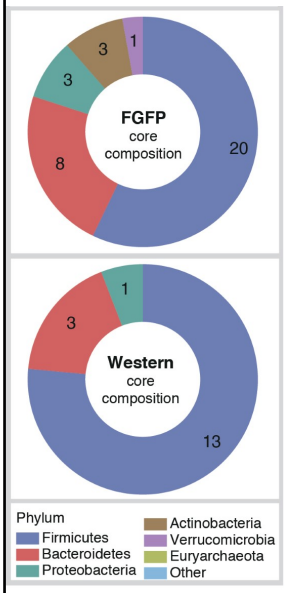
Resultaten van de eerste 1106 deelnemers

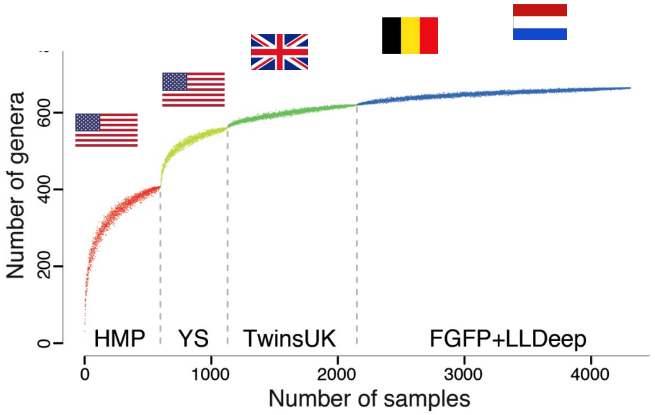


Metadata examples	Distributions Volunteers N (1106)
Gender Age	females (607) males (499) range [19:85] median (53)
Bristol Stool Score	score[1:2] (103) score[3:5] (824) score[6:7] (179)
BMI CVD risk	range [16:52] median (24) range [0:18] median (1)
CRP GFR HOMA-IR	normal (1018) elevated (88) low (424) normal (682) range [0:20] median (2)
Vegetarian Beer drinker	yes (80) no (1026) yes (754) no (352)
Pet owners Smoking Sleeping hrs	yes (471) no (635) current (102) never (547) range [4:15] median (7)

Falony G, Joossens M, *et al.* (2016) *Science*

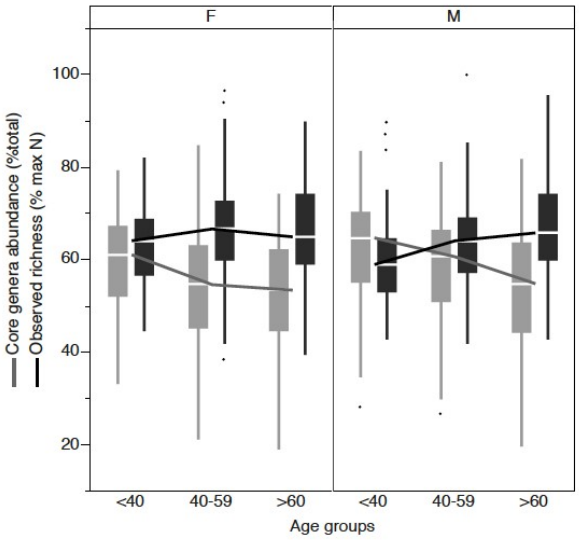
Overzicht van samenstelling van darmmicrobiota in westerse cohorts





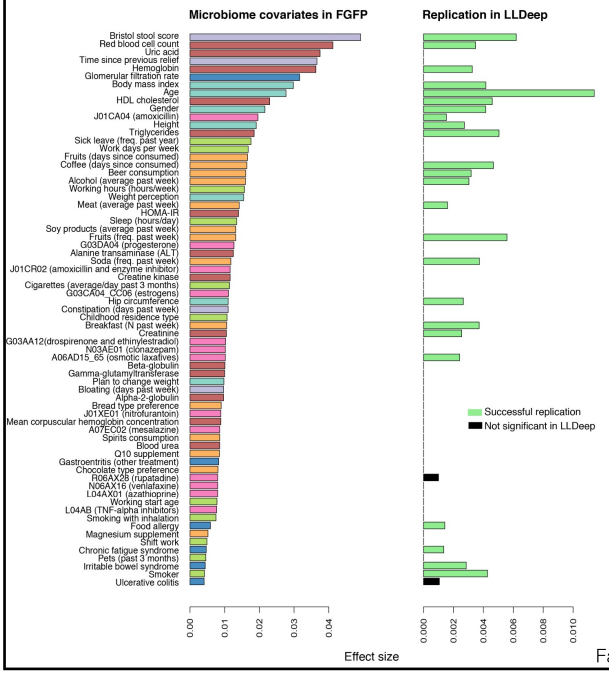
Falony G, Joossens M, *et al.* (2016) *Science*

Verschil in ‘microbiële rijkdom’ en hoeveelheid ‘gemeenschappelijke bacteriën’ volgens leeftijd en geslacht



Falony G, Joossens M, *et al.* (2016) *Science*

Wat interfereert met samenstelling microbioom?



69 covariaten geïdentificeerd

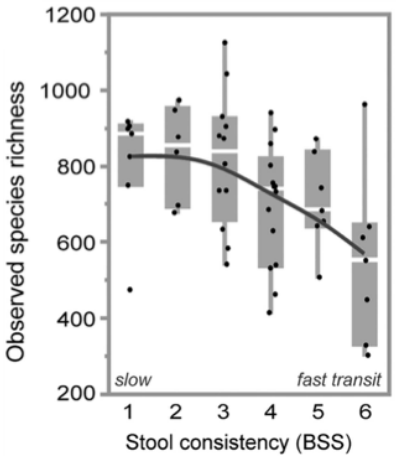
>92% succesvol herhaald in een onafhankelijk cohort

Falony G, Joossens M, *et al.* (2016) *Science*

Bristol Stool Scale (BSS)



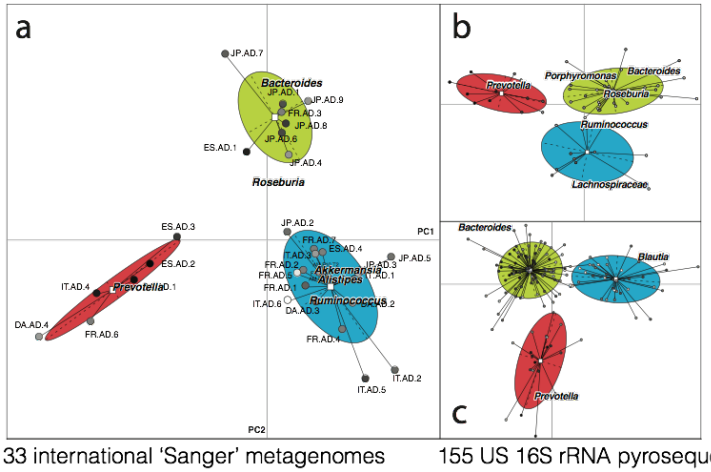
Score 1	Harde, losse keutels. Moeilijke stoelgang.
Score 2	Samengekleefde keutels.
Score 3	Worstvormige stoelgang. Brokkelig van structuur.
Score 4	Worstvormige stoelgang. Zacht en glad van structuur.
Score 5	Zachte, makkelijke stoelgang. Duidelijke, scherpe contouren.
Score 6	Zachte tot zeer zachte stoelgang. Onduidelijke contouren.
Score 7	Waterige stoelgang, geen structuur aanwezig. Geheel vloeibaar.



Vandeputte D, *et al.* (2016) *Gut*

'Enterotypes'

85 Illumina Danish metagenomes



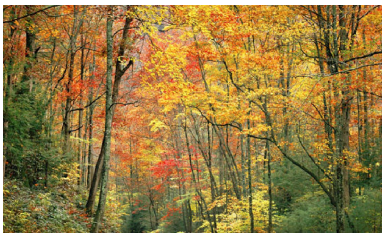
33 international 'Sanger' metagenomes

155 US 16S rRNA pyrosequencing

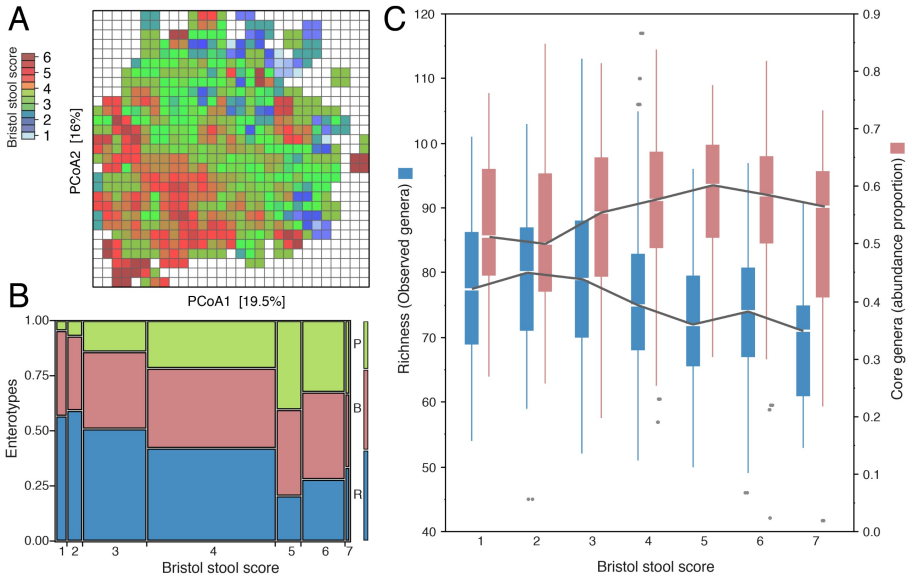
Beperkt aantal composities los van nationaliteit, geslacht, leeftijd of body mass index (BMI)

Arumugam*, Raes* *et al.* (2011) *Nature*

Enterotypes≈ ecosystems


Associatie tussen BSS en microbiota variatie

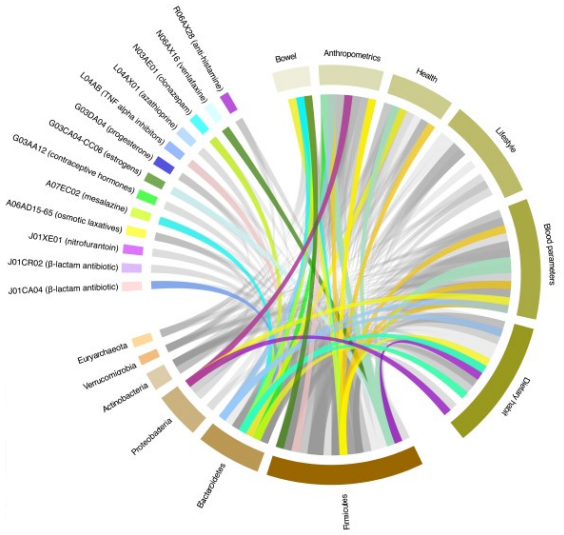


Falony G, Joossens M, *et al.* (2016) *Science*

Interactie tussen medicatie en microbioom

Decreased in medicated
ß-lactam antibiotica
Butyricicoccus
Coprococcus
Prevotella
uncl. Bdellovibrionaceae
uncl. Clostridiaceae
uncl. Clostridiales
uncl. Desulfovibrionaceae
uncl. Gracilibacteraceae
uncl. Lachnospiraceae
uncl. Prevotellaceae
uncl. Ruminococcaceae
uncl. Veillonellaceae

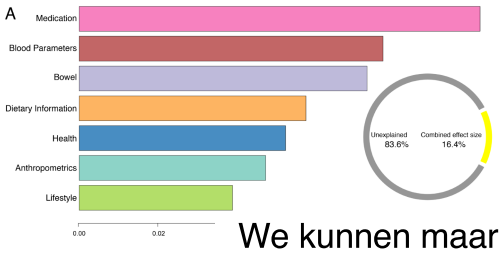
Increased in medicated
ß-lactam antibiotica
Anaerostipes
Bacteroides
Collinsella
Flavonifractor
Parabacteroides
nitrofurantoïne
uncl. Enterobacteriaceae
anti-histaminicum
Eggerthella
Flavonifractor
Parasutterella
progesteron
uncl. Eubacteriaceae



Associaties tussen bacteriën (genus) en fenotype, gekleurd volgens de interfererende medicatie

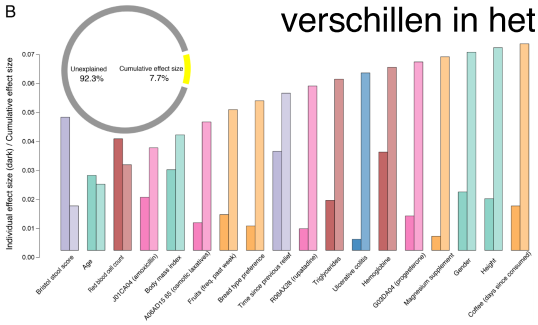
Falony G, Joossens M, *et al.* (2016) *Science*

Grootte van het effect van de covariaten op de samenstelling van het microbioom



Gecombineerde grootte van het effect van de verschillende covariaten samen

We kunnen maar een beperkte fractie van de verschillen in het microbioom uitleggen!

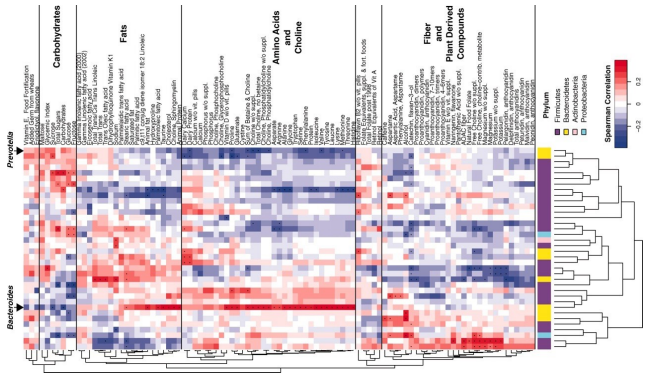


Gecombineerde grootte van het effect van niet-redundante covariaten

Falony G, Joossens M, *et al.* (2016) *Science*

Impact van voeding: cross-sectionele studie

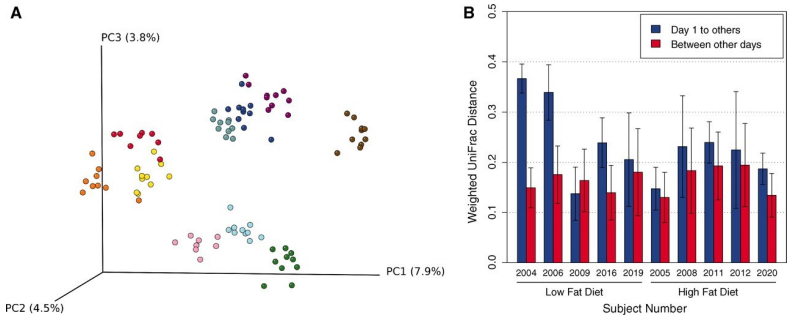
- 98 gezonde vrijwilligers
- Food frequency questionnaire “FFQ”
- In rood: positieve associaties tussen darmbacteriën en voedingsstoffen
- Clusters per voedingsstof



Wu *et al.* (2011) *Science*

Impact van voeding: Interventie studie

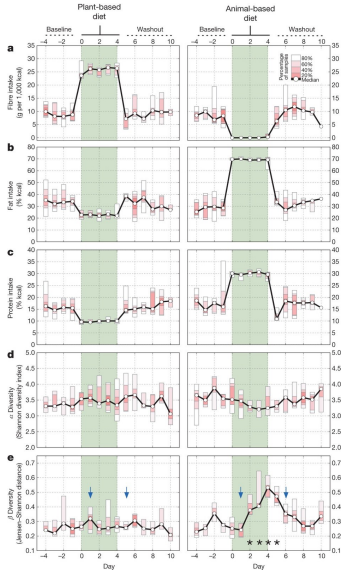
- Gecontroleerde dieet studie: 10 dagen met 10 vrijwilligers
- Vetrijk/vezelarm versus vetarm/vezelrijk
- Variatie tussen individuen is de voornaamste bron van variatie
- Detecteerbare verschillen in microbioom samenstelling <24h maar enterotype ‘identiteit’ blijft stabiel



Wu *et al.* (2011) *Science*

Dieet interventies kunnen snelle effecten hebben op de microbiota samenstelling

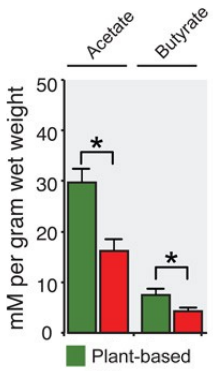
- Studie met 10 vrijwilligers
- 4-dagen interventie:
  100% dierlijke producten
  100% plantaardige producten
- Effect dierlijke >>
  plantaardige producten



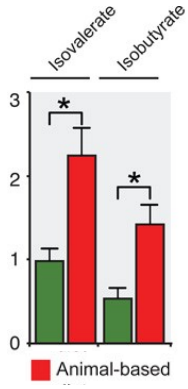
David *et al.* (2014) *Nature*

Effect van dieet op productie van korte keten vetzuren

Koolhydraat fermentatie



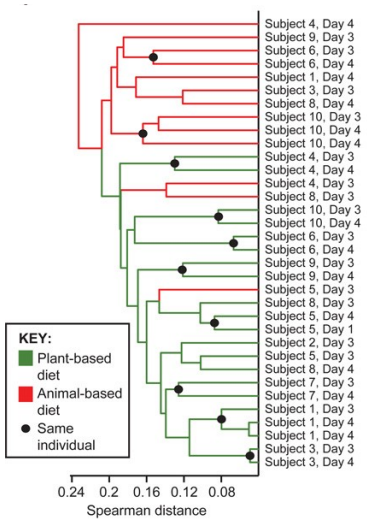
Proteïne fermentatie



David *et al.* (2014) *Nature*

Effect van dieet op microbiële gen-expressie profielen (RNA)

Dieet interventie met dierlijke producten kan variatie tussen individuen overtreffen op niveau van microbiële gen-expressie



David *et al.* (2014) *Nature*

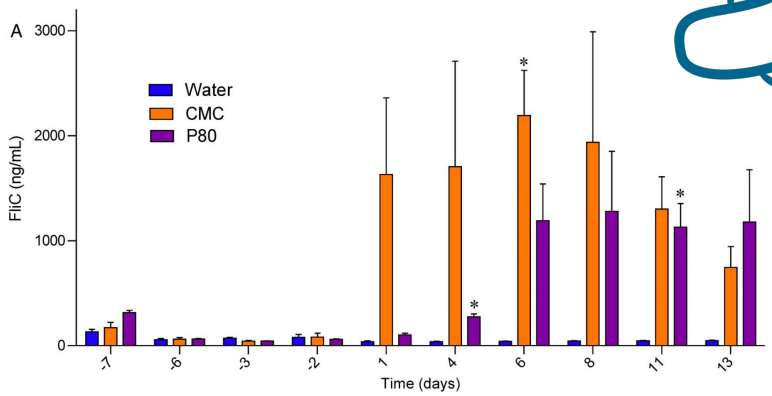
Effect van voeding op microbiota & gezondheid van de gastheer

Diet	Effect on microbiota	Effect on host
Rich in plant-derived polysaccharides [96,62]	Increased Bacteroidetes, decreased Firmicutes [96]. Associated with *Prevotella*-rich enterotype [62]	Faster gut transit time compared to high protein and animal fat diet [62]
Omnivorous compared to vegetarian and lacto-vegetarian [97–99]	Increased *Clostridium* clusters IV and XIVa [97–99]	Not reported
High-fat, simple carbohydrate "Western" diet [38,40]	Increased Firmicutes, decreased Bacteroidetes [38,40]	Diet-induced obesity. Subsequent transplantation of obese microbiota to germ free mice increased adiposity [40]
Reduced carbohydrate intake [63]	Reduced *Bifidobacterium, Roseburia* spp. and *Eubacterium rectale* [63]	Not reported
Animal product-based [61]. High protein and animal fat [62]	Increased β-diversity and bile-tolerant bacteria, including *Bacteroides*, decreased Firmicutes [61]. Associated with *Bacteroides*-rich enterotype [62]	Decreased weight independent of calories consumed [61]
Less fruit, vegetables and fish [100]	Reduced microbial gene richness [100]	Increased insulin resistance, fasting serum triglyceride levels, LDL cholesterol and inflammation [100]
Reduced variety due to long-stay care [60]	Increased Bacteroidetes and reduced overall diversity [60]	Increased frailty and poorer general health [60]
Changed from a vegetarian diet to an animal-based diet [61]	Decreased *Prevotella*, increased *Bacteroides* [61]	Not reported

Gevarieerde voeding, voornamelijk van plantaardige oorsprong lijkt meest rijke microbiële samenstelling en beste gezondheidseffecten te veroorzaken

Walsh *et al.* (2014) *FEBS Letters*

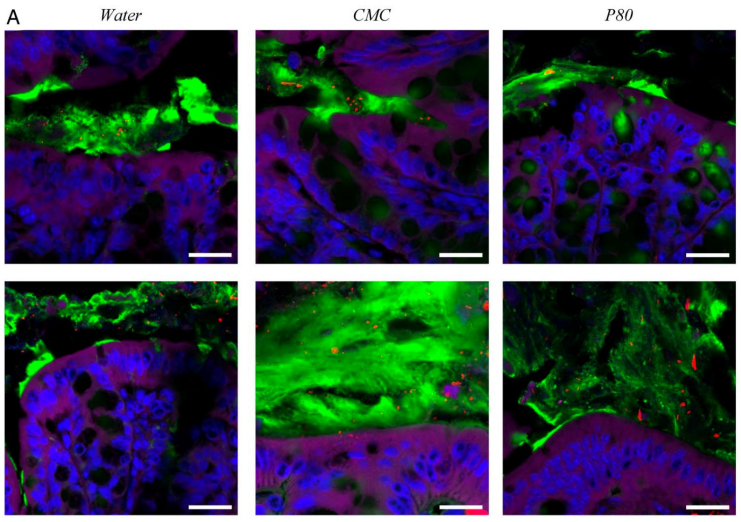
Effect van voedingscomponenten op gedrag bacteriën



Voedings**emulgatoren** verhogen pro-inflammatoire potentieel van darmmicrobiota *in vitro*

Chassaing B, Van de Wiele T *et al.* (2017) *Gut*

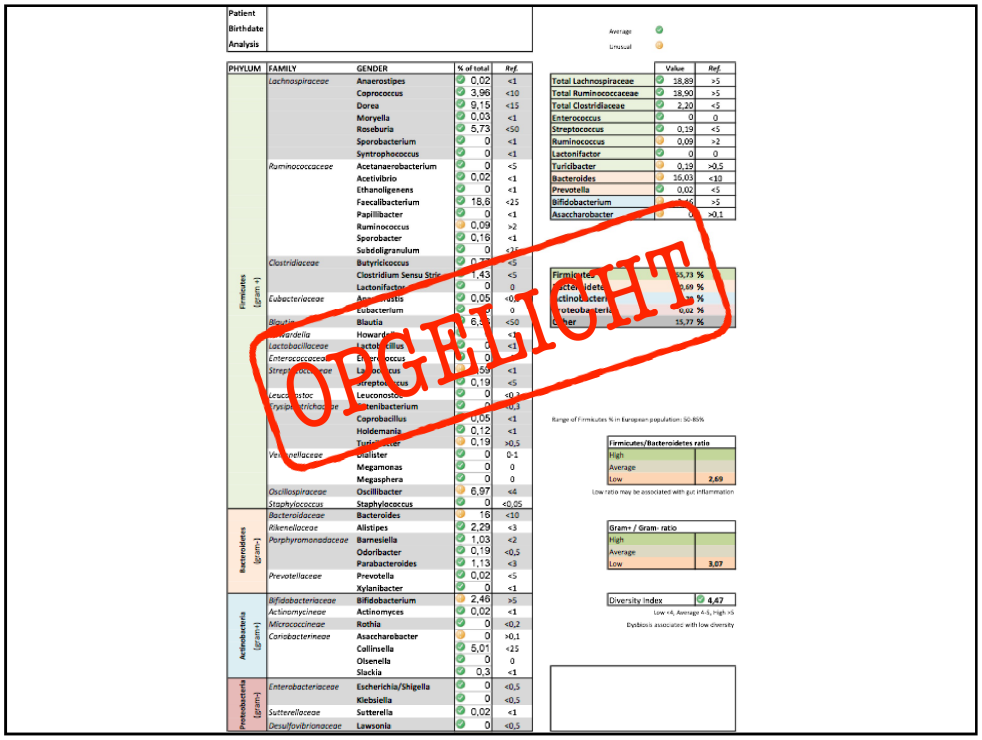
Lokalisatie van bacteriën in muizendarm na behandeling met emulgatoren



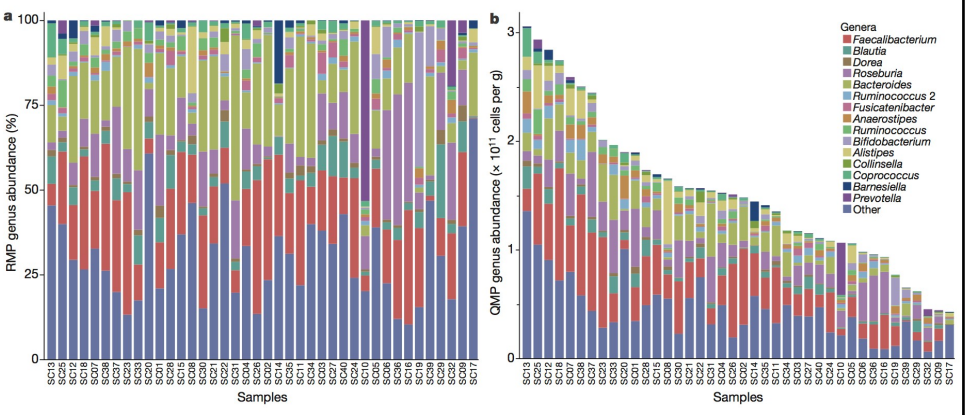
Chassaing B, Van de Wiele T *et al.* (2017) *Gut*

Conclusies

- Relatie tussen voeding en darmmicrobiota is bijzonder complex
- Het effect van voeding op de algemene samenstelling van darmbacteriën blijkt beperkt
- **Maar** de samenstelling van darmbacteriën verschilt naar gelang voedingsgewoonten
- **Én** korte dieet interventies kunnen de samenstelling van darmbacteriën beïnvloeden en zo ook de metabole activiteit van het microbioom
- Specifieke voedingscomponenten kunnen het gedrag van bacteriën beïnvloeden

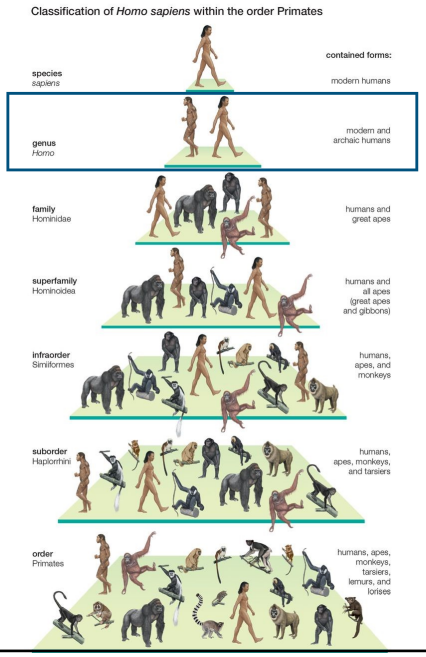


Microbiota profielen zijn relatief!!



Vandeputte D, *et al.* (2017) *Nature*

Resultaten op genus niveau





Patient
Birthdate
Analysis

Average
Unusual

PHYLUM	FAMILY	GENDER	% of total	Ref.
Firmicutes (gram +)	Lachnospiraceae	Anaerostipes	0,02	<1
		Coprococcus	3,96	<10
		Dorea	9,15	<15
		Moryella	0,03	<1
		Roseburia	5,73	<50
		Sporobacterium	0	<1
		Syntrophococcus	0	<1
	Ruminococcaceae	Acetanaerobacterium	0	<5
		Acetivibrio	0,02	<1
		Ethanoligenens	0	<1
		Faecalibacterium	18,6	<25
		Papillibacter	0	<1
		Ruminococcus	0,09	>2
		Sporobacter	0,16	<1
		Subdoligranulum	0	<25
	Clostridiaceae	Butyricicoccus	0,77	<5
		Clostridium Sensu Stric.	1,43	<5
		Lactonifactor	0	0
	Eubacteriaceae	Anaerofustis	0,05	<0,5
		Eubacterium	0	0
	Blautia	Blautia	6,58	<50
	Howardella	Howardella	0	<1
	Lactobacillaceae	Lactobacillus	0	<1
	Enterococcaceae	Enterococcus	0	0
	Streptococcaceae	Lactococcus	1,59	<1
		Streptococcus	0,19	<5
	Leuconostoc	Leuconostoc	0	<0,3
	Erysipelotrichaceae	Catenibacterium	0	<0,3
		Coprobacillus	0,05	<1
		Holdemania	0,12	<1
		Turicibacter	0,19	>0,5
	Veillonellaceae	Dialister	0	0-1
		Megamonas	0	0
		Megasphera	0	0
	Oscillospiraceae	Oscillibacter	6,97	<4
	Staphylococcus	Staphylococcus	0	<0,05
Bacteroidetes (gram -)	Bacteroidaceae	Bacteroides	16	<10
	Rikenellaceae	Alistipes	2,29	<3
	Porphyromonadaceae	Barnesiella	1,03	<2
		Odoribacter	0,19	<0,5
		Parabacteroides	1,13	<3
	Prevotellaceae	Prevotella	0,02	<5
		Xylanibacter	0	<1
Actinobacteria (gram+)	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium	2,46	>5
	Actinomycineae	Actinomyces	0,02	<1
	Micrococcineae	Rothia	0	<0,2
	Coriobacterineae	Asaccharobacter	0	>0,1
		Collinsella	5,01	<25
		Olsenella	0	0
		Slackia	0,3	<1
Proteobacteria (gram-)	Enterobacteriaceae	Escherichia/Shigella	0	<0,5
		Klebsiella	0	<0,5
	Sutterellaceae	Sutterella	0,02	<1
	Desulfovibrionaceae	Lawsonia	0	<0,5

	Value	Ref.
Total Lachnospiraceae	18,89	>5
Total Ruminococcaceae	18,90	>5
Total Clostridiaceae	2,20	<5
Enterococcus	0	0
Streptococcus	0,19	<5
Ruminococcus	0,09	>2
Lactonifactor	0	0
Turicibacter	0,19	>0,5
Bacteroides	16,03	<10
Prevotella	0,02	<5
Bifidobacterium	2,46	>5
Asaccharobacter	0	>0,1

Firmicutes	55,73 %
Bacteroidetes	20,69 %
Actinobacteria	7,79 %
Proteobacteria	0,02 %
Other	15,77 %

Range of Firmicutes % in European population: 50-85%

Firmicutes/Bacteroidetes ratio	
High	
Average	
Low	2,69

Low ratio may be associated with gut inflammation

Gram+ / Gram- ratio	
High	
Average	
Low	3,07

Diversity Index	4,47

Low <4, Average 4-5, High >5

Dysbiosis associates with low diversity

"De gekozen grenswaarden lijken erg arbitrair:

Voor sommige grenswaarden scoren **alle deelnemers** van het Vlaams Darmflora Project **normaal**;
sommige grenswaarden categoriseren de **helft** van onze deelnemers als **abnormaal**
en nog andere grenswaarden bestempelen de **overgrote meerderheid** van de deelnemers als **abnormaal**."