

de
Evocircadian Code

MEER INZICHT
IN GEZONDHEID EN ZIEKTE



BIODIVERSITEITSVERLIES #4 (laatste deel)
In relatie tot ontsteking & infectieziekten

HET MENSELIJK MICROBIOOM

Het menselijk microbiom is een collectief genoom van alle microben zoals bacteriën, virussen, schimmels, archaea en protozoa die op verschillende plaatsen in het lichaam voorkomen. Het gewicht van alle microben in het lichaam ligt tussen 1.5 tot 2 kilo. Ons microbiom is niet een constante entiteit, maar een collectie van duizenden soorten, waarvan miljarden bacteriën, die met elkaar in competitie zijn en zowel onderling als met hun gastheer/vrouw communiceren, zich ontwikkelen en kunnen veranderen door b.v. voedsel, hormonen, medicijnen en licht.

Genenrijkheid (diversiteit) van microbiom en mens is een belangrijke maat voor gezondheid

Elk orgaan heeft zijn eigen samenstelling van microben b.v.

- **Darm-microbiom**, onze dikke darm bevat 80% van alle microben in ons lichaam.
- **Mond-microbiom**
- **Huid-microbiom**
- **Vagina-microbiom**
- **Long-microbiom**
- **Neus-microbiom**



In tegenstelling tot het menselijk cellulair genoom, wat grotendeels statisch is (moeilijk te veranderen), is het menselijk microbiom heel plastisch vanwege veranderingen in omgevingsfactoren en voeding.

DARMMICROBIOTA

In het afgelopen decennium hebben veel onderzoeken aangetoond dat een grote diversiteit aan microben in de darmmicrobiota rechtstreeks verband houdt met een goede gezondheid.

Het verlies van microbiële diversiteit door de jaren heen als gevolg van o.a. klimaatverandering, verstedelijking, industrialisatie, medicijnen, voeding en levensstijl van de Westerse samenleving, houdt rechtstreeks verband met de toename van ziektes, zowel overdraagbare als niet-overdraagbare.

De menselijke darmmicrobiota bestaat uit ongeveer 1500 microbiële soorten die 10^{12} bacteriën per gram ontlasting vormen.

De 2 belangrijkste groepen zijn Firmicuten en Bacteriodeten en vertegenwoordigen samen 90% van de darmmicrobiota. Actinobacteriën en Proteobacteriën komen daarna en vertegenwoordigen 1-5%. Tenminste 50% van de bacteriële geslachten zoals Bacillus uit de darmmicrobiota van een gezond persoon, produceren sporen.

De darmmicrobiota verschilt per persoon, afhankelijk van o.a. :

- Geografische afkomst
- Geslacht
- Leeftijd
- Soort voeding
- Antibioticagebruik/Medicijngebruik
- Gewicht
- Genen

Een gezonde darmmicrobiota kan worden gedefinieerd door de aanwezigheid van veel microbiële soorten, een grote biodiversiteit, die de stofwisseling, weerstand tegen ontsteking en infectie, kankerpreventie en auto-immuniteit verbeteren.

De darmmicrobiota beïnvloedt de fysiologie van de mens door het produceren en vrijgeven van bioactieve metabolieten waaronder:

- Lichaamseigen antibiotica
- Enzymen
- Vitamines & aminozuren (Vit. B, Choline, Methionine)
- Mineralen (Kobalt, Jodium, Selenium, Zink)
- Energiemetabolieten (SAM, ATP, NAD, Acetyl-CoA)
- Kort Ketenige Vetzuren (Acetaat, Propionaat, Butyraat)
- Neurotransmitters (Acetylcholine-Dopamine, Serotonine,

Noradrenaline-GABA)

En ook Hormonen, Bacteriële antigenen en Toxines

Deze moleculen komen in de circulatie en bemiddelen zo tussen darmen en andere organen zoals o.a. lever, brein, longen, spieren. Ook hebben ze een invloed op de epigenetische regulatie van de genen van de mens.

Een lage diversiteit, met andere woorden een lage totale verscheidenheid aan verschillende soorten bacteriën van de darmmicrobiota, wordt geassocieerd met o.a. obesitas, auto-immuunziekten en andere ontstekingsaandoeningen.

We beginnen langzaam te begrijpen hoe verstoringen van de darmmicrobiota de menselijke fysiologie en gezondheid beïnvloeden, zelfs in het vroege leven.

Belangrijke bacteriën in de microbiota

Lactobacillus soorten en Bacillus soorten behoren tot de groep van Firmicuten. Lange tijd werden de vertegenwoordigers van het Bacillus geslacht niet beschouwd als een onderdeel van de normale darmmicrobiota.

Recente studies tonen echter aan dat hun hoeveelheden in de darm hoger zijn dan de verklaarbare hoeveelheid door inname van voedsel.

Ontkieming van Bacillus sporen in de menselijke dunne darm en voorbijgaande kolonisatie moeten worden beschouwd als onderdeel van de levenscyclus van met de mens geassocieerde bacillus soorten.

De volgende soorten zijn o.a. aanwezig in de menselijke darm:

Bacillus subtilis – *B.clausii* – *B.pumilus* – *B.licheniformis* – *B.coagulans* – *B.megaterium* – *B.thuringenensis*

Bacillus soorten behoren tot de meest voorkomende producenten van wel ongeveer achthonderd bioactieve metabolieten, terwijl Lactobacillen een paar honderd metabolieten produceren. In de meeste gevallen hebben deze een positieve werking op het lichaam.

Facultatieve aerobe bacillen, die een kleiner deel van de darmmicrobiota vertegenwoordigen dan de anaerobe bacteriën, beïnvloeden actief de microbiële gemeenschap van de darmen en van het hele organisme dankzij de grote diversiteit van uitgescheiden verbindingen.

Facultatieve aerobe bacillen kunnen zowel met als zonder zuurstof leven.

EVOLUTIE & ONS MICROBIOOM

Er is weinig bekend over onze voorouderlijke microbiomen. Als we ons wenden tot oude monsters zoals coprolieten (gefossiliseerde uitwerpselen), tandsteen, weefsel gewonnen uit permafrost en gemummificeerde overblijfselen, kunnen we misschien een glimp opvangen hoe de menselijke microbiomen er uit zagen tijdens de evolutie

van de mensachtigen. We kunnen hier echter maar beperkte waarde aan toekennen.

Het rechtstreeks vergelijken van zoogdieren, primaten en menselijke microbiomen biedt inzicht in welke factoren ons microbioom hebben gevormd in ons evolutionair verleden. De bestaande gegevens tonen aan dat ten opzichte van mensapen (o.a. chimpansee, gorilla, oerang oetan, onze meest recentelijke voorouders), mensen een mindere diversiteit hebben in hun darmmicrobiom. Wij hebben meer *Bacteroides* en minder van de soorten *Methanobrevi* en *Fibrobacter*.

Enkele evolutionaire factoren waardoor de mens een ander microbiom heeft dan de niet-menselijke primaten:

- **De komst van landbouw en veeteelt**
- **Gekookt voedsel**
- **Toename en dichtheid van bevolking**
- **Fysiologische veranderingen b.v. bipedalisme**

PPP (de prenatale & postnatale microbiom programmering)

Tot voor kort werd gedacht dat de kolonisering van de microbiota pas begint na de geboorte. Het wordt echter steeds duidelijker uit onderzoek dat deze kolonisatie prenataal begint bij moeder en foetus via de overdracht van bacteriën door de placentabarrière of door inname van vruchtwater. Analyses van meconium (de eerste ontlasting) laat zien dat de baarmoeder niet steriel is.

De overdracht van bacteriën van moeder naar foetus kan waarschijnlijk op 3 manieren plaatsvinden:

- Via de darmmicrobiota
- Via de orale microbiota
- Via de vaginale microbiota

De kolonisatie van de darm met microben in het begin van het leven is van cruciaal belang voor het ontwikkelende immuunsysteem van de pasgeborene, de stofwisselingsfunctie en de toekomstige gezondheid. Onderzoek bij zuigelingen laat zien dat bacteriën voor de geboorte in de foetale darm aanwezig zijn, wat betekent dat de kolonisatie al prenataal plaatsvindt.

De ontwikkeling van de “pasgeboren darmmicrobiota” wordt niet alleen beïnvloed door de wijze van geboorte, vaginaal of keizersnede, maar ook door andere factoren zoals: de duur van de zwangerschap, blootstelling aan antibiotica, voeding (borst- of koemelkvoeding) en genen.

Deze factoren beïnvloeden de bacteriën waar zuigelingen voor het eerst mee kennis maken en op hun beurt zijn die bacteriën betrokken bij de

vroege ontwikkeling van het immuunsysteem, metabole programmering, neurologische ontwikkeling en het risico op toekomstige ziekten.

Welke soorten bacteriën?

Met een vaginale bevalling domineren in de eerste dagen van het leven facultatieve anaëroben zoals E-coli en Streptococcus, zij maken gebruik van de overvloed aan zuurstof. Als de zuurstof vermindert, worden ze vervangen door anaërobe bacteriën zoals: Bacteroides, Clostridium en Bifidobacterium, meestal rond de leeftijd van 1 à 2 weken.

Bij keizersneegeboorte overheersen Klebsiella, Enterobacter en Clostridiumsoorten en minder Bifidobacteria en Bacteroides soorten.

Deze verschillen kunnen een verklaring zijn voor het verhoogde risico op astma, atopie en allergische aandoeningen bij kinderen geboren via een keizersnede.

Zuigelingen die geen borstvoeding maar koemelk krijgen, worden vaker gekoloniseerd door: E.coli, Clostridium difficile en Bacteroides.

Zuigelingen die de eerste maanden antibiotica kregen hadden minder Bifidobacteria en Bacteroides fragilis.

De Pre- & Postnatale Programmering (PPP) is er niet alleen voor b.v. hormoonprogrammering maar zeker ook voor de programmering van het immuunsysteem via de zich ontwikkelende microbiota en deze begint dus al in de baarmoeder.

Microben zijn de kneders van het afweersysteem, in het bijzonder in de eerste jaren van het leven.

Dysbiose

Dysbiose betekent moeilijk leven of leven in nood.

Het woord dysbiose wordt meestal gebruikt om verstoringen van de structuur van complexe microbiële gemeenschappen te definiëren, zowel intern in het lichaam als extern in moeder natuur.

Verlies van microbiota-diversiteit (Lage Microbiële Diversiteit, LMD) is de meest constante bevinding bij intestinale dysbiose.

De verstoringen houden in:

- Verlies van nuttige microben

- Uitbreiding van potentieel schadelijke microben

- Verlies van algemene microbiota diversiteit

Stress kan op vele manieren dysbiose veroorzaken b.v. door verhoogde maagzuurproductie, verandering van motiliteit.

Ook kan stress tot verandering van voedingspatroon leiden (onbewust). Sterk bewerkte voedingsmiddelen hebben vaak de voorkeur bij stress en

kan soms de stress verminderen maar kunnen daardoor dysbiose veroorzaken.

Veel ziekten bij de mens die Westerse landen treffen, worden geassocieerd met dysbiose en verlies van microbiële diversiteit in de darmmicrobiota. Met name de Westerse manier van leven, een breed gebruik van antibiotica, geen of weinig borstvoeding en andere omgevingsfactoren leiden tot een afname van de biodiversiteit.

Afname of afwezigheid van goede microben en vermindering van diversiteit leidt tot een verminderde ontwikkeling van T-regulerende cellen (T-regs). Deze cellen spelen een belangrijke rol in ons immuunsysteem.

H.pylori speelt een belangrijke rol als maagzuurregelaar. De uitroeiing van *H.pylori* door antibiotica en gebrek aan blootstelling in het vroege leven kunnen de bescherming wegnemen tegen teveel maagzuur, astma en allergieën.

H. pylori is een bacterie die al 60 tot 80.000 jaar met ons mee is geëvolueerd. De pathogene werking is stamafhankelijk.

Roofdieren

De westerse manier van leven met o.a. een breed antibioticagebruik kan het aantal bacteriële roofdieren verminderen, wat leidt tot afname van de microbiële diversiteit van de menselijke darm.

Dit fenomeen is vergelijkbaar met het proces van verarming in de macro-ecologie, waarbij menselijke activiteit roofdierpopulaties uitdunt. De grote roofdieren die aan de top van de voedselketen staan in een bepaald ecosysteem verminderen en daardoor ontstaat er minder biodiversiteit.

Van verschillende microben is het bekend dat ze roofdieren zijn van componenten van de darmmicrobiota, met name protisten, bacteriofagen en roofbacteriën.

Voorbeelden van mogelijke roofmicroben in de darmen:

Roofamoebe

Protisten zoals amoeben hebben tijdens de evolutie complexe interacties met bacteriën ontwikkeld. Bepaalde amoeben komen in aanmerking als roofmicroben omdat in onderzoek in Afrika de afwezigheid van commensale amoeben in de darmen een lage diversiteit aan bacteriën liet zien.

Roofvirus

Bacteriofagen (fagen) is een andere groep van roofmicroben. Fagen zijn virussen die niet gevaarlijk zijn voor de mens, maar wel voor bacteriën. Fagen komen ongeveer 10 maal zoveel voor als bacteriën en kunnen

bepaalde bacteriën doden waardoor de diversiteit van microben toeneemt.

Roofbacteriën

Tot de meest onderzochte roofbacteriën behoort de *Bdellovibrio bacteriovorus*, een zeer beweeglijke bacterie die zijn prooibacterie opzoekt en dan naar binnen dringt. Het is een niet-specifiek roofdier behorende tot de gramnegatieve bacteriën, maar niet pathogeen voor de mens.

De tijd zal leren of roofmicroben iets wezenlijks kunnen toevoegen aan de biodiversiteit van ons microbioom.

5 interacties tussen de verschillende microben:

| | |
|---------------|---|
| Mutualisme | Beiden hebben baat |
| Commensalisme | Een heeft baat en de ander geen schade |
| Amensalisme | Een wordt geremd of vernietigd, de ander niet |
| Concurrentie | Beiden doen elkaar pijn |
| Parasitisme | De één profiteert van de ander |

Al deze interacties geven de gemeenschap vorm.

VOEDING

Darmmicrobiota & voeding

Voeding is een van de belangrijke boosdoeners als het gaat om de achteruitgang van microbiota diversiteit in de Westerse wereld en de belangrijkste onderdelen daarvan zijn:

- Gebrek aan vezels en fytochemicaliën (groente, fruit, volle granen e.d.)
- Geraffineerd, bewerkt voedsel
- Hoog suiker/ geraffineerde koolhydraten
- Te weinig goede bacteriën in het voedsel

Darmbacteriën zijn het meest geïnteresseerd in plantmateriaal, in het bijzonder vezels die niet door de mens zelf kunnen worden verteerd. Dierweefsel (vlees) wordt vooral in de maag verteerd, lang voor het de dikke darm bereikt.

De beste voeding voor een gezonde darmmicrobiota bestaat uit 2 elementen:

1. Niet-verteerbare vezels (koolhydraten)
2. Gefermenteerde producten op basis van bacteriën

De volgende voedingsgroepen behoren tot deze 2 elementen:

- Groente & fruit
- Volle granen & graanproducten
- Noten & zaden
- Peulvruchten
- Yoghurt, kaas, zuurkool, kimchi e.d.

Voeding & ontsteking

In de National Library of Medicine database bevinden zich meer dan 1 miljoen publicaties over gezondheid en voeding, een kleine half miljoen referenties over ontstekingen en 30.000 artikelen over voeding, ontstekingen en gezondheid. Op basis van deze omvangrijke literatuur wordt nu erkend dat chronische laaggradige ontstekingen geassocieerd zijn met de meeste NOZ. Erkend wordt dat voeding een belangrijke modulator is van chronische ontstekingen en uit deze database is de VOI (Voeding- en Ontsteking Index) ontwikkeld.

Het voedingsprofiel van de VOI is het meest duidelijke voedingsprofiel omdat het voeding linkt aan ontsteking, de belangrijkste factor bij NOZ.

De VOI is ontwikkeld om het ontstekingspotentieel te karakteriseren. 6 ontstekingsmarkers staan centraal te weten:

- CRP (C-reactive proteïen)
- TNF-alfa (Tumor Necrose Factor)
- Interleukines: IL-1 bèta, IL-4, IL-6, IL-10

De VOI heeft al van veel voedingsmiddelen het ontstekingsprofiel bepaald. Over het algemeen komt uit de onderzoeken dat een ongezonde voeding volgens deze index bestaat uit hoge inname van energierijk, suikerrijk, vetrijk voedsel, geraffineerde granen, rood vlees en alcohol. Gezonde voeding volgens deze index zou vooral bestaan uit: fruit, groente, volle granen, noten, yoghurt, vis en mager vlees.

Een andere maat voor (laaggradige) ontstekingen is obesitas of overgewicht. Een groot langdurig onderzoek naar de rol van voeding bij gewichtstoename vond in Amerika plaats onder 120.877 mensen. Deze bestonden uit "betrouwbare" gezondheidswerkers als artsen, verplegers(sters), tandartsen en dierenartsen. Het onderzoek duurde 20 jaar.

Elke 2 jaar werden vragenlijsten ingevuld. Over 4 jaar was de gemiddelde toename in gewicht 1,5 kg. En over een periode van 20 jaar 7.5 kg. Frites, chips en producten met veel suiker waren de belangrijkste voedingsmiddelen als het ging om de grootste gewichtstoename, gevolgd door rood vlees.

Als het om afname van gewicht ging dan waren hoge consumptie van groente, fruit noten en hele granen geassocieerd met een lichte afname

van gewicht. Het was echter yoghurt die het meest geassocieerd was met gewichtsafname, een kleine 2 kg. in 20 jaar.

Voeding & luchtvervuiling

Koolhydraten hebben in de Westerse wereld de overhand gekregen; ze “verdunnen” de eiwitten in onze voeding. Industriële verwerking is een belangrijke factor daarin want die bestaat o.a. uit het verwijderen van vezels en toevoegen van suikers. Het proces is al zo’n 10.000 jaar geleden begonnen met het domesticeren van o.a. granen. Er is echter nog een ander alarmerend facet: door onze industriële activiteit brengen we meer koolstofdioxide in de atmosfeer.

In planten wordt door fotosynthese energie van zonlicht gebruikt om koolstofdioxide als ruw materiaal om te zetten in suikers en zetmeel. Dus hoe meer luchtvervuiling hoe meer suikers en zetmeel in granen en andere gewassen worden vastgelegd. Dit betekent dat er een verschuiving aan macronutriënten in planten kan ontstaan ten koste van eiwitten. Suikers en zetmeel zijn vele malen meer betrokken bij ontstekingen, diabetes en obesitas dan eiwitten.

Tot slot:

Mensen zijn evolutionaire laatkomers (nakomers) in een kosmisch spel waarvan de regels vele miljarden jaren geleden zijn neergezet. Het is deze zelfde mens die door zijn handelen ervoor heeft gezorgd dat de leefomgeving (habitat) van mens, dier en plant de laatste 100 jaar sterk is veranderd op deze aarde. In deze 100 jaar is de biodiversiteit sterk afgenomen.

In de 4 E-letters hebben we geprobeerd de relatie tussen biodiversiteit van de leefomgeving en de biodiversiteit van onze microbiota bloot te leggen met de link naar overdraagbare en niet-overdraagbare ziektes.

Infectie- en ontstekingsziekten kunnen niet alleen bestreden worden met pillen, gezonde voeding of een lockdown, er is meer voor nodig.

Er moet een trendbreuk ontstaan om infectie- en ontstekingsziekten tegen te gaan. Klimaatverandering zal als eerste moeten worden aangepakt o.a. door uitstootvermindering van auto’s en vliegtuigen, het aantal landbouw dieren in de Westerse wereld zal moeten worden teruggedrongen, monoculturen van o.a. soja en palmolie zullen moeten worden tegengegaan. Lokaal zouden boeren kunnen zorgen dat er meer “leven” (bacteriën, schimmels, wormen e.d.) in de grond komt zodat de erosie waar veel landbouwgrond al mee te maken heeft, wordt opgeheven. Het stoppen met pesticiden, insecticiden, herbiciden en kunstmest kan de eerste aanzet zijn.

Zonder leven in de bodem is er geen gezond leven voor mens, plant en dier mogelijk. Hier is een duidelijke overeenkomst tussen microben in de

aarde en microben in het menselijk lichaam. In beide zorgen microben o.a. voor de opneembaarheid van voedsel.

We eindigen met een citaat van Charles Darwin:

Terwijl de planeet aarde rondjes is gaan draaien in het heelal en zich beweegt volgens de wet van de aantrekkingskracht, hebben zich vanuit zo'n simpel begin, eindeloze vormen zo prachtig en mooi ontwikkeld op deze aarde en ontwikkelen zich nog steeds.

Laten we het zo houden.

NEVER TURN YOUR BACK ON MOTHER EARTH