

# Is er een verband tussen onze darmflora en MS?

De laatste jaren is er in het wetenschappelijk onderzoek veel aandacht voor het effect van onze darmflora ('het persoonlijke microbioom') op verschillende ziekten. In een grote studie onderzocht het iMSMS (International Multiple Sclerosis Microbiome Study, een internationaal samenwerkingsverband dat zich toespitst op MS en het microbioom) of er verschillen zijn in het microbioom van personen met MS vergeleken met personen zonder MS. Door gebruik te maken van gezonde gezinsleden van patiënten konden zij belangrijke vertroebelende factoren, zoals het effect van voeding, uitschakelen. Deze studie toonde aan dat bepaalde veranderingen in het microbioom geassocieerd zijn aan het risico op MS, het verloop van de ziekte en welke behandeling men krijgt. Of deze veranderingen oorzaak of gevolg zijn van de ziekte is momenteel nog onduidelijk. Een implicatie voor behandeling, bijvoorbeeld d.m.v. probiotica, is er vooralsnog niet, maar verder onderzoek zal dit uitwijzen.

## Introductie

Multiple sclerose (MS) is een chronische ontstekingsziekte van het centrale zenuwstelsel waarbij het immuunsysteem de hersencellen aanvalt. Hoe MS ontstaat blijft momenteel onduidelijk. Wel weten we dat er zowel genetische factoren als omgevingsfactoren een rol spelen. Veranderingen in de darmflora zijn al meerdere malen in verband gebracht met verschillende ontstekingsziekten omdat zij het immuunsysteem zouden kunnen beïnvloeden. Er zijn reeds verschillende studies uitgevoerd die aantoonen dat het microbioom van personen met MS verschilt van dat van mensen zonder MS. Maar omdat deze studies steeds zijn uitgevoerd in vrij kleine groepen en het microbiom erg kan verschillen onder invloed van bijvoorbeeld de regio waar iemand woont, voedingspatroon en medicatiegebruik, is het nog niet gelukt om een duidelijke conclusie te trekken.

## Methoden

De onderzoekers van het iMSMS vonden 576 personen met MS met elk een gezinslid, dat niet genetisch verwant was (bijvoorbeeld hun partner),

bereid om deel te nemen aan de studie. De patiënten waren afkomstig uit de Verenigde Staten (San Francisco, Pittsburgh, Boston en New York), Schotland (Edinburgh), Spanje (San Sebastian) en Argentinië (Buenos Aires). Ze namen thuis een stoelgangsstaal af, stopten dit in de diepvriezer en stuurden dit op met de post. Daarnaast vulden ze ook een formulier in met vragen over levensstijl, voedingsgewoonten, medicatiegebruik enzovoort. Vervolgens werd met DNA-analyse onderzocht welke bacteriën aanwezig waren in de stoelgang van de deelnemers. Er werd een analyse toegepast op de data om te kijken hoe divers het microbioom is binnen 1 persoon (met andere woorden, hoeveel verschillende bacteriën er in de darmflora aanwezig zijn). Dit wordt ook wel 'α diversiteit' genoemd. Er werd ook bekeken hoe algemeen verschillend de darmflora is tussen verschillende groepen van mensen, ook wel 'β diversiteit' genoemd. Nadien keek men welke specifieke bacteriën er juist verschillend waren.

Om in hun energiebehoeften te voorzien hebben bacteriën hun eigen stofwisseling, waarbij ze chemische stoffen opnemen en verwerken. Vervolgens worden deze verwerkte moleculen opnieuw vrijgegeven in de omgeving. Ook deze uitgescheiden



*Ontwerp van de studie (figuur aangepast op basis van Cell. 2022; 185(19): 3467-3486.e16).  
Uit 7 verschillende landen werden 576 huishoudens gerekruteerd, met telkens 1 persoon met MS en 1 gezond niet-genetisch verwant familielid. De deelnemers staan een stoelgangstaal en bloedstaal af en vullen een vragenlijst in over levensstijl, voedingsgewoonten, medicatiegebruik etc.*

stoffen, ofwel 'metabolieten', werden bepaald in de stoelgang en in het bloed van de deelnemers.

## Resultaten

### *Microbiële diversiteit*

Er werd vastgesteld dat er geen verschil is in 'α diversiteit' tussen personen met MS en hun gezinsleden. De darmflora is dus even divers, ongeacht of iemand MS heeft of niet. Wel stelde men vast dat de 'β diversiteit' afwijkend was tussen personen met MS en hun gezinsleden. Er is dus wel degelijk een verschil op te merken in wélke bacteriën er in de darmen aanwezig zijn. Op grote schaal was er geen verschil te merken tussen patiënten die een MS-behandeling kregen en onbehandelde patiënten. Als men de abundantie (mate van voorkomen) van specifieke bacteriesoorten ging vergelijken (zie onder) waren er wel subtiele verschillen merkbaar.

### *Specifieke verschillen in bacteriële samenstelling*

Vervolgens is men gaan kijken welke bacteriesoorten dan specifiek verschillen tussen personen met MS en hun gezonde gezinsleden. Hieruit bleken 7 soorten significant minder voor te komen bij personen met MS en 16 soorten meer. Verschillende soorten kwamen ook in meer of mindere mate voor, afhankelijk of de ziekte in een progressieve fase was en afhankelijk van de agressiviteit van de ziekte.

Door deze informatie samen te leggen met informatie over de stofwisseling van deze bacteriën konden de onderzoekers ook verschillen in de aanwezigheid van stofwisselingspaden blootleggen.

### *Effect van behandeling*

Voorgaande analyses betroffen personen met MS die nog geen behandeling hadden ondergaan. Wanneer men de behandelde personen met MS toevoegde aan de analyse, veranderden sommige resultaten. Sommige bacteriesoorten verschilden plots niet meer in abundantie, andere die voorheen niet verschilden, verschilden plots wel. Men zag ook verschillende stofwisselingspaden die meer actief waren bij bepaalde behandelingen. Hieruit concludeerde men dat naast de ziekte zelf, ook de behandeling van MS een verandering in het microbioom veroorzaakt.

### *Bacteriële stofwisseling*

Om de stofwisselingspaden in kwestie beter in kaart te brengen, is men vervolgens metabolieten gaan meten in de stoelgang en het bloed van de deelnemers. Er werden 31 verschillen aangetoond, vooral in de stoelgang. De grootste verschillen werden gevonden in patiënten onder behandeling met fingolimod of interferon-β.

### *Effect van dieet*

Wat we eten verklaart 20% van onze darmflora. In

deze studiegroep toonden de onderzoekers aan dat hoe gezonder de mensen aten, zowel personen met MS als hun gezinsleden, hoe diverser het microbioom was. Verrassend genoeg zag men dat personen met MS over het algemeen gezonder eten dan hun gezinsleden, mogelijk omdat ze zich meer bewust zijn van hun gezondheid. Gezond eten heeft dus een effect op het microbioom. Het effect van een gezonder dieet kon de verschillen in microbiële samenstelling van personen met MS versus hun gezinsleden in deze studie echter niet verklaren.

## Besluit

---

Uit deze studie kunnen we besluiten dat er wel degelijk verschillen bestaan in de samenstelling en functie van de darmflora, afhankelijk of een persoon MS heeft en hiervoor al dan niet behandeld wordt. Door het relatief grote aantal deelnemers in deze studie en door de vergelijking te maken met gezinsleden - wat ervoor zorgt dat er minder vertroebelende factoren zijn - konden deze verschillen met grotere zekerheid dan voordien worden aangetoond. Deze studie kan nu dienen als uitgangspunt voor verder onderzoek naar de oorzaak van deze verschillen en of ze relevant zijn voor de patiënt, maar ook of deze veranderingen oorzaak of gevolg zijn van de ziekte. Een implicatie voor behandeling, bijvoorbeeld d.m.v. probiotica, is op dit moment dus nog voorbarig.

Dr. Dries De Wit & prof. dr. Bénédicte Dubois,  
KU Leuven - UZ Leuven

*Referentie: iMSMS Consortium. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course. Cell. 2022; 185(19): 3467-3486.e16.*