Bruno Verhasselt
Laboratorium voor Medische Microbiologie

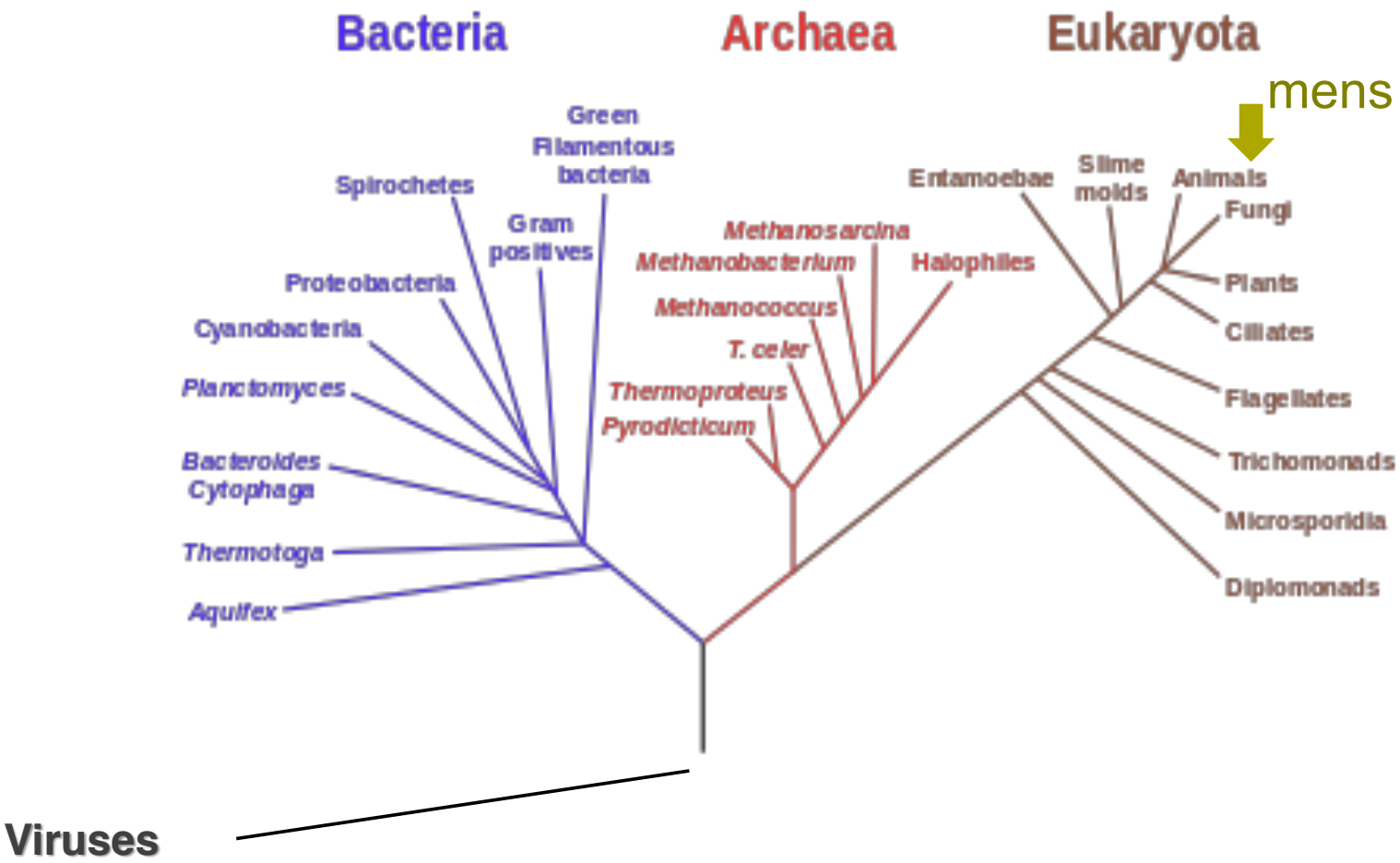
Microbioom, wat is het en wat is het belang hiervan bij een allo-transplant?

30 november 2019

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT

1. Het microbioom

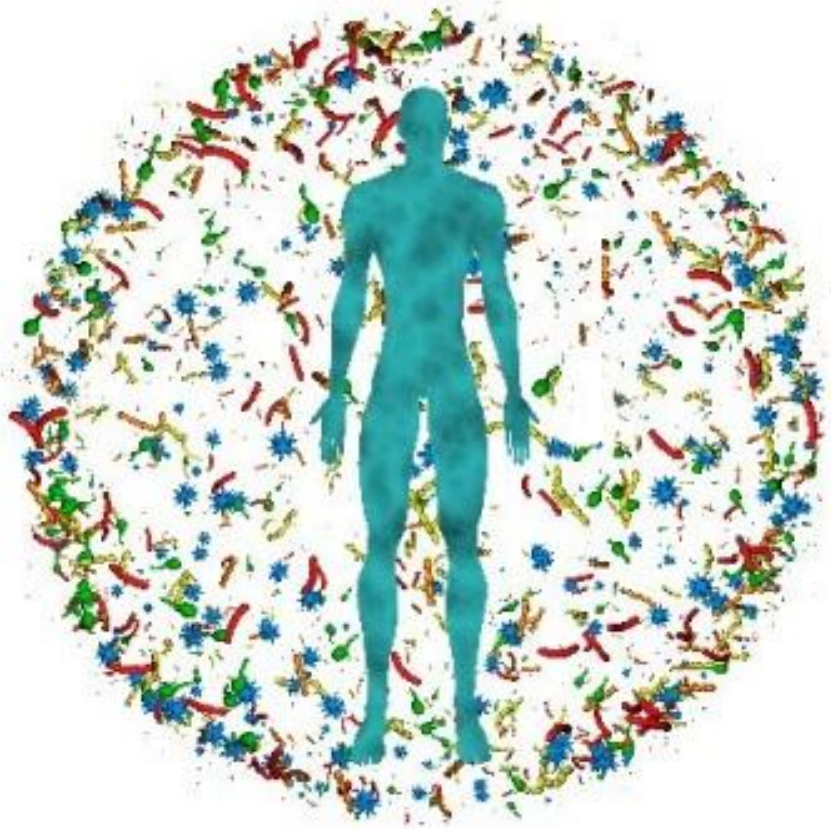
Levensboom: heel veel diversiteit bij eencelligen zoals bacteriën



Microbiota?

= Alle micro-organismen die samen een gebied/ecosystem bewonen *~Lynch et al., 2016*

Bacteriën, virussen, gisten, schimmels…



Ons lichaam:

Per 1 menselijke cel: 3 bacteriën en 30 virussen

Microbioom?

= De verzameling van het genetisch material van alle micro-organismen in een ecosystem *~Lynch et al., 2016*

Per 1 menselijk gen: 300 bacteriële genen

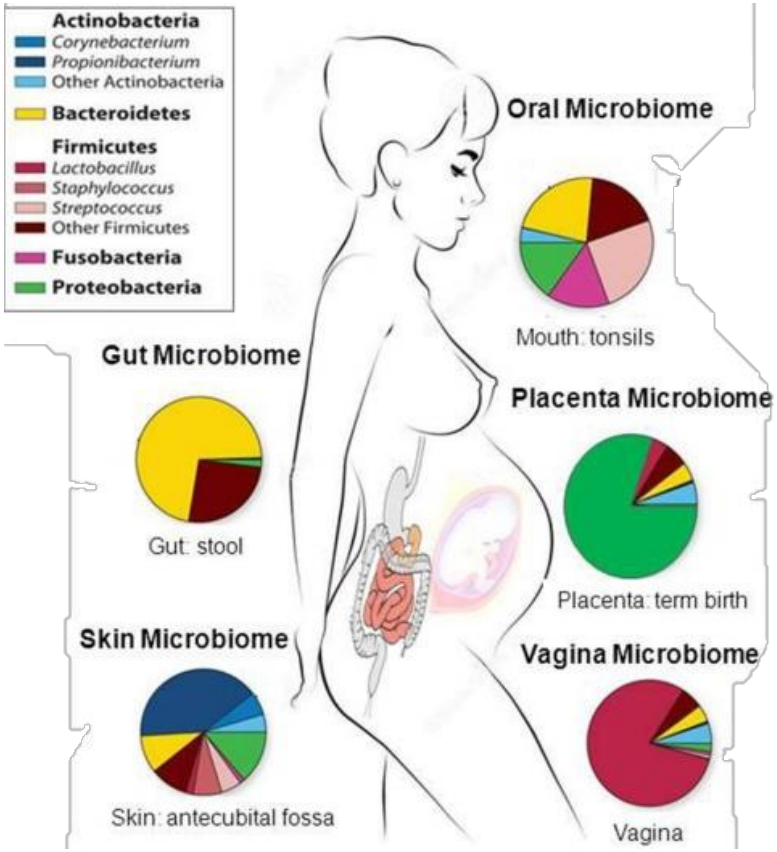
Evenwicht tussen gasten en gastheer

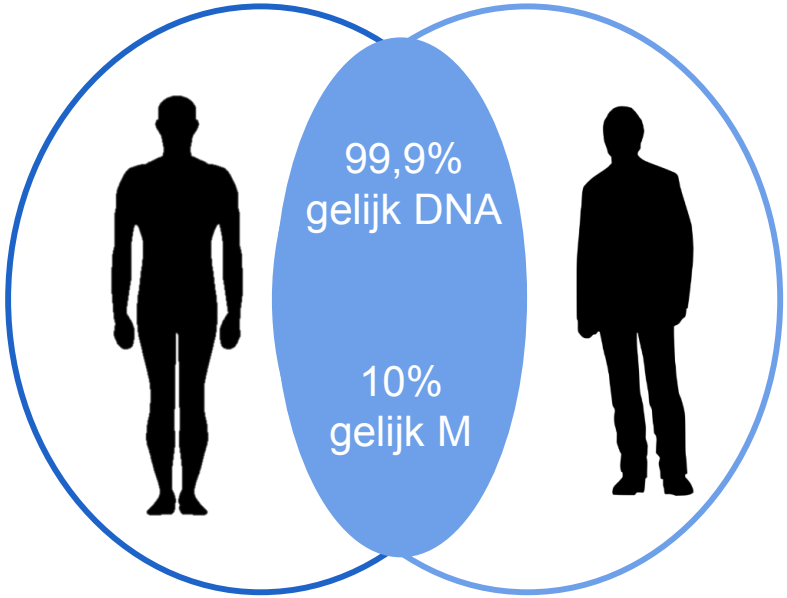
Menselijk microbioom

Vraag: ons microbioom verschilt het meest tussen:

A: ... verschillende personen
B: ... verschillende plaatsen in ons lichaam
C: ... verschillende tijdstippen van de dag

Menselijk microbioom





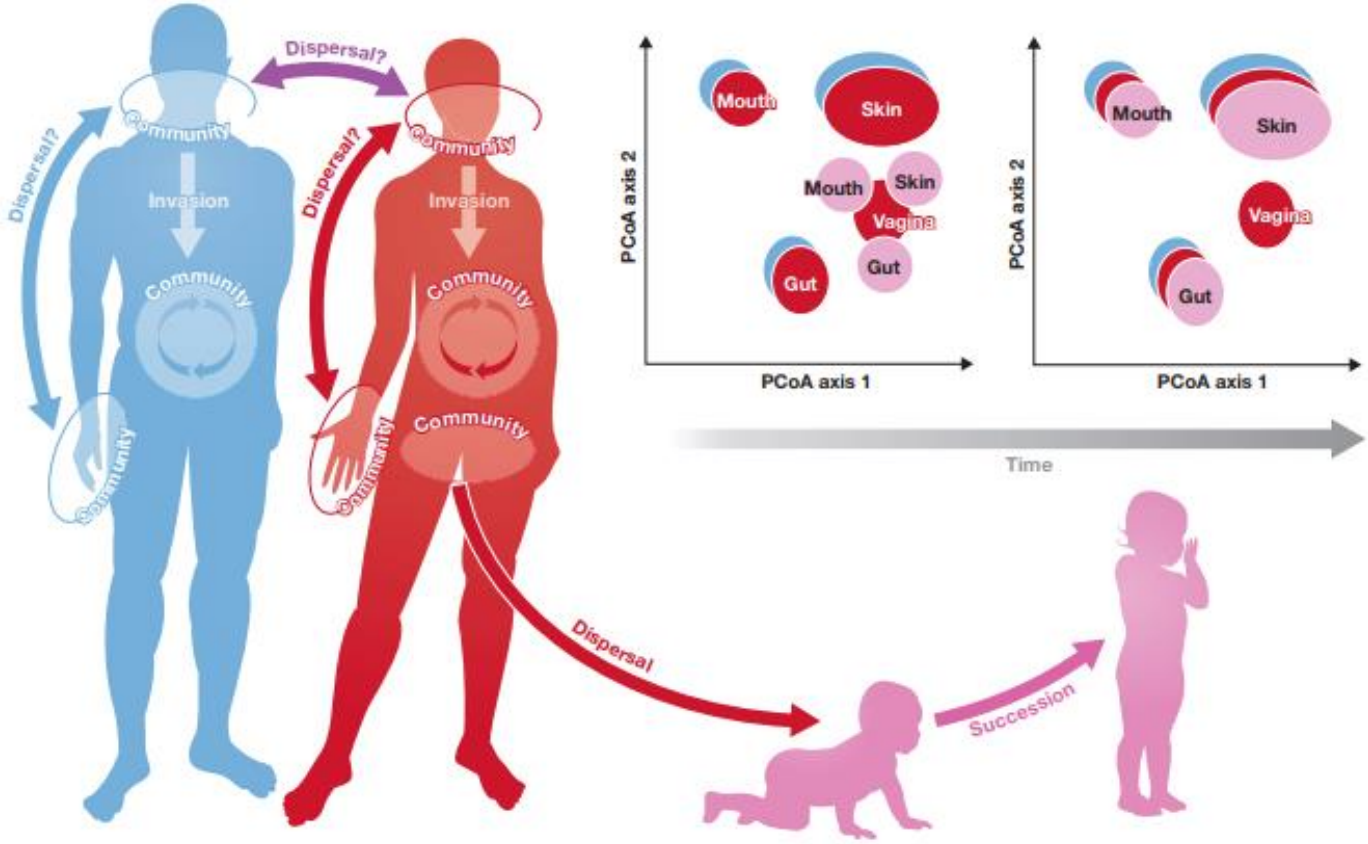
Belizário and Napolitano, 2015 (Data HMP)

Menselijk microbioom

Vraag: welke parameters hebben een effect op ons microbioom?

A. Hoe we ter wereld kwamen (vaginaal, keizersnede, moedermelk,...)
B. Wat we eten (groenten, vlees, suiker, vet...)
C. Onze levensstijl (hygiëne, lichamelijke activiteit, reizen, seksualiteit...)
D. Medicatie (antibiotica, probiotica, prebiotica...)
E. Alle

Humaan microbioom



Gonzalez et al., 2011

Dit is onze darm
- 3 keer meer cellen dan jij
- 300 keer meer genen dan jij
- 1000 verschillende soorten
-> je tweede zelf
Dan Knights

Jouw darm na antibiotica

Dan Knights

Dysbiose: verstoring evenwicht

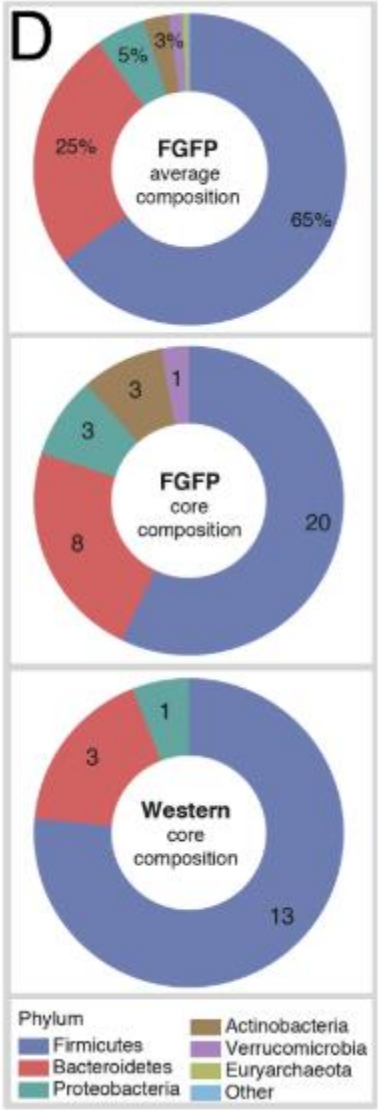
Kan leiden tot ziekte

e.g. Clostridioides difficile

Dan Knights

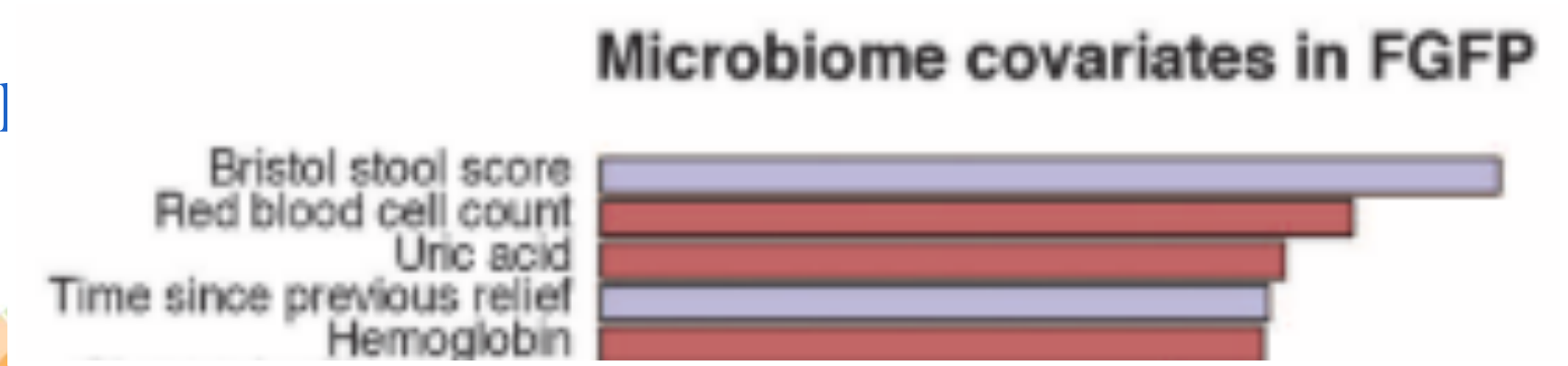
Functies van de microbiota in de darm

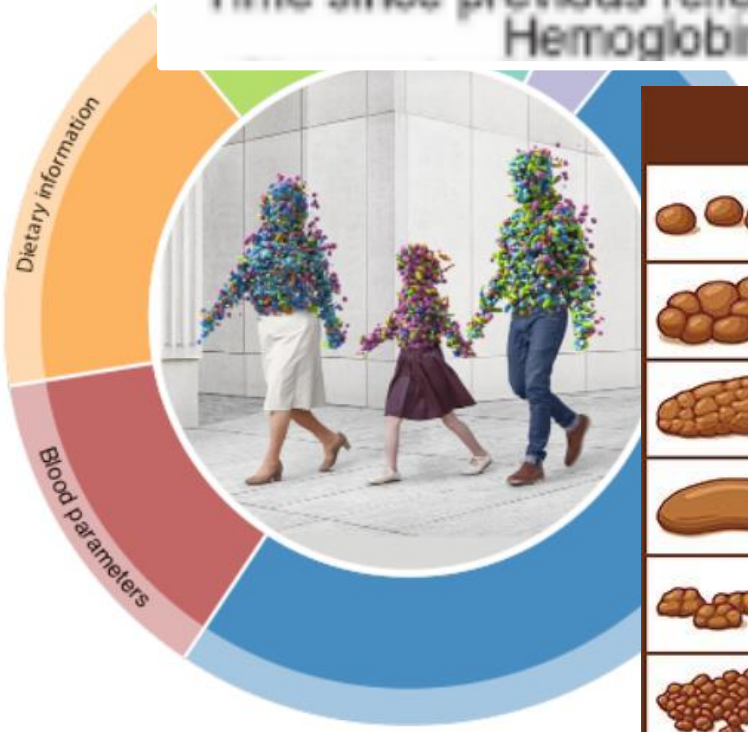
- Helpt voedsel verwerken
- De afweer tegen infecties opleiden
- Beschermen tegen ziekteverwekkers, b.v. *Clostridioides difficile*
- Hormonale en neurologische functies (darm-brein as)

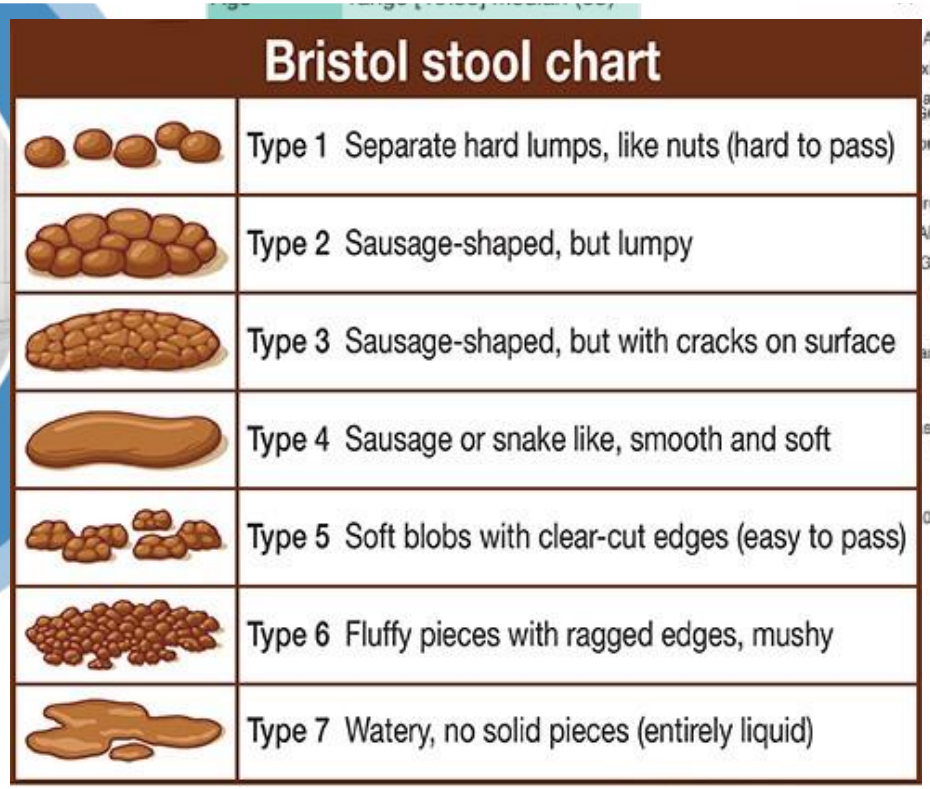


Falony et al., 2016

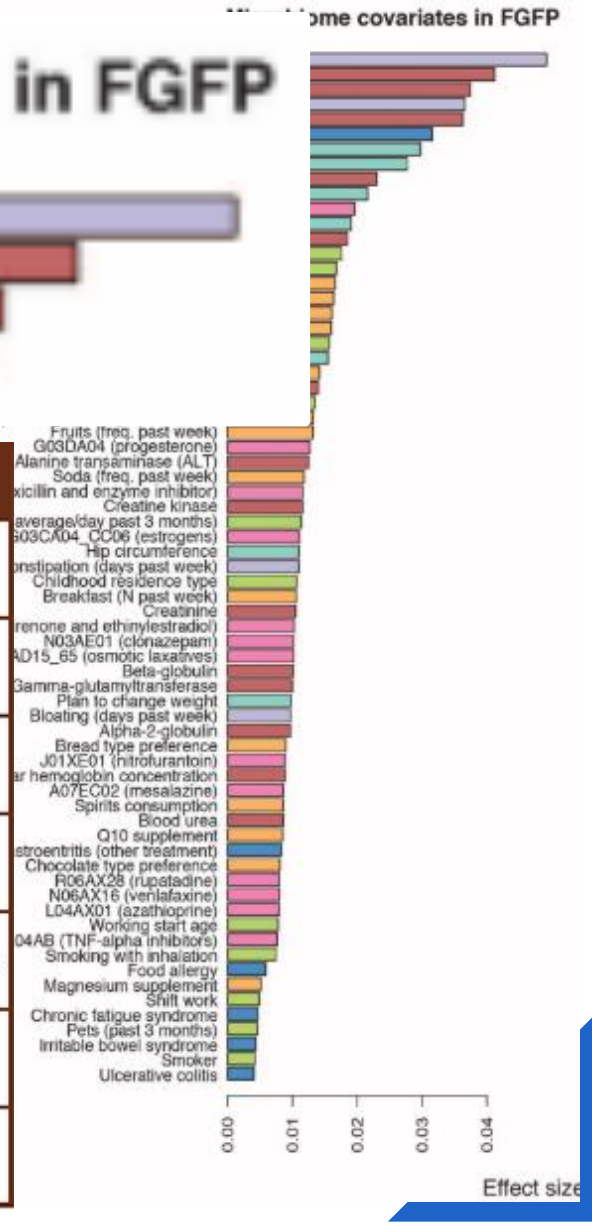
Fl







Bristol stool chart	
	Type 1 Separate hard lumps, like nuts (hard to pass)
	Type 2 Sausage-shaped, but lumpy
	Type 3 Sausage-shaped, but with cracks on surface
	Type 4 Sausage or snake like, smooth and soft
	Type 5 Soft blobs with clear-cut edges (easy to pass)
	Type 6 Fluffy pieces with ragged edges, mushy
	Type 7 Watery, no solid pieces (entirely liquid)



Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on

Wiley Online Library | Access by Ghent University

Sear

American Journal of Transplantation

AST | AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION

ASTS

ORIGINAL ARTICLE | Open Access

A gut microbiota score predicting for acute graft-versus-host disease following myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Lijie Han, Ke Zhao, Yuanyuan Li, Haohao Han, Lizhi Zhou, Ping Ma, Zhiping Fan, Hui Sun, Hua Jin, Zhongxing Jiang, Qifa Liu, Jie Peng

First published: 12 October 2019 | https://doi.org/10.1111/ajt.15654

Allotransplant en het microbioom

Microbiota doorheen het proces van allotransplant

Voor

Tijdens

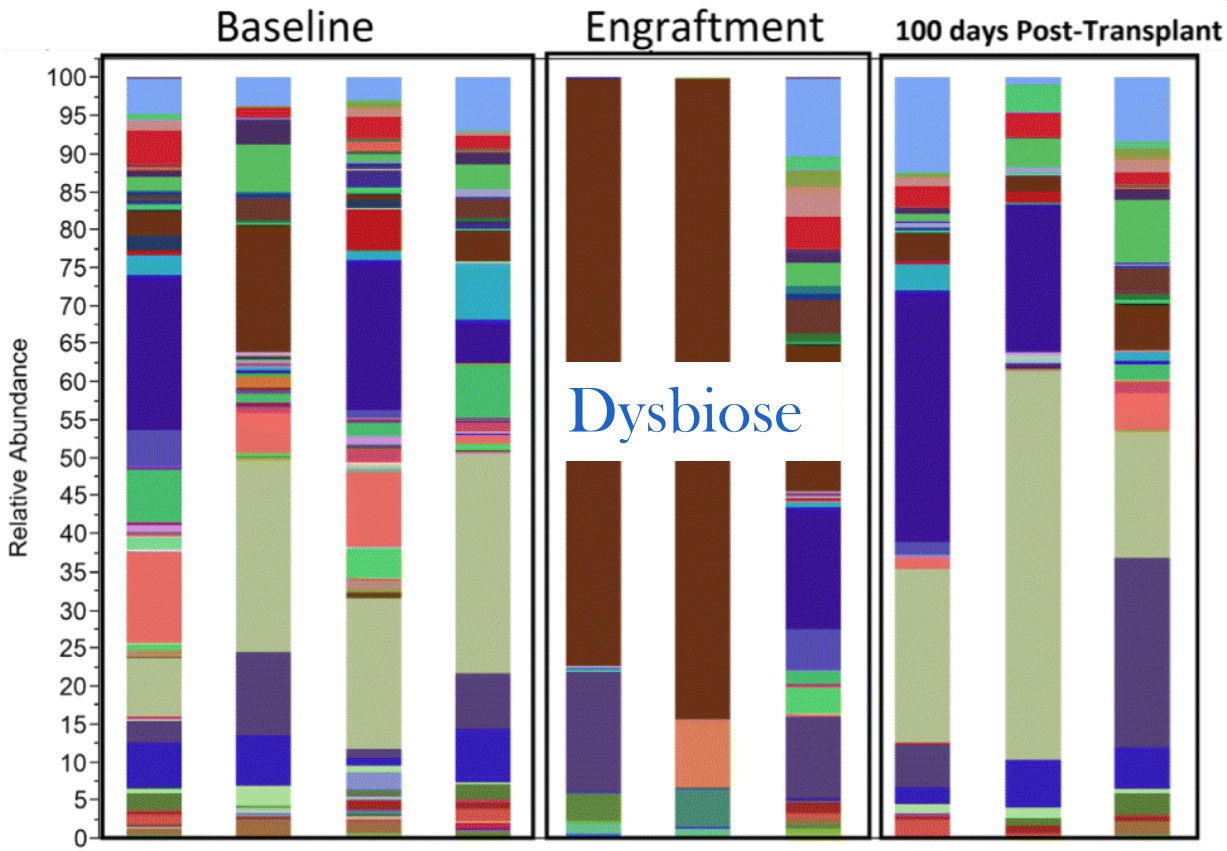
Tijdens/Na

Herstel

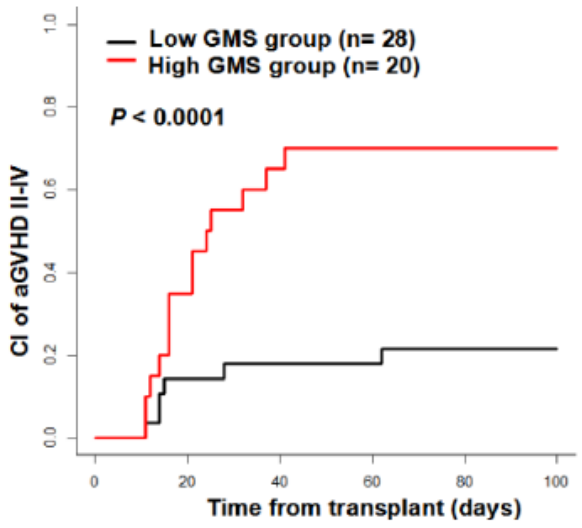
Dysbiose

Microbiota doorheen het proces van allotransplant

Voor — Tijdens — Tijdens/Na — Herstel



Microbioom voorspelt kans op graft-versus-host disease



Wiley Online Library | Access by Ghent University | Sear

American Journal of Transplantation
AST AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION
ASTS

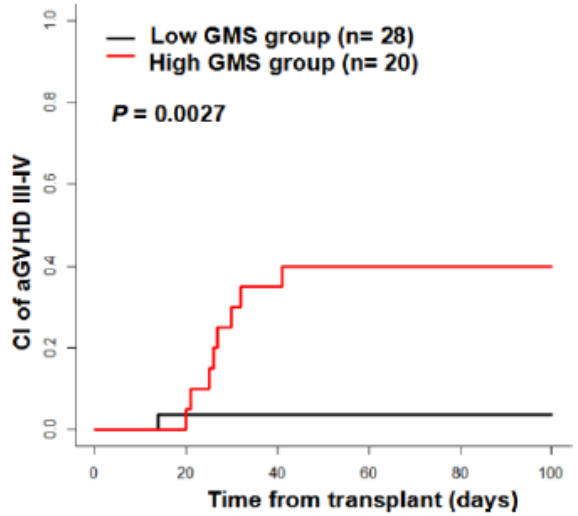
ORIGINAL ARTICLE | Open Access

A gut microbiota score predicting for acute graft-versus-host disease following myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Lijie Han, Ke Zhao, Yuanyuan Li, Haohao Han, Lizhi Zhou, Ping Ma, Zhiping Fan, Hui Sun, Hua Jin, Zhongxing Jiang, Qifa Liu, Jie Peng

First published: 12 October 2019 | https://doi.org/10.1111/ajt.15654

D Validation



Microbioom in stamceltransplant

- Microbioom verschilt tussen allogene en autologe HSC transplant

(Shinsuke Kusakabe et al. 30 September 2019 https://doi.org/10.1111/bjh.16205)

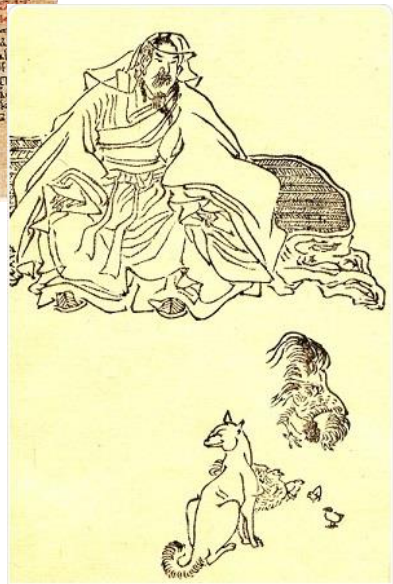
- Diversiteit bacteriën herstelt zich sneller dan gisten

(El Jurdi et al. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.04.007)

- Kolonisatie van darm door MDRO verlaagt overleving na allotransplant, o.a. GVHD (Bilinski et al., doi: 10.1016/j.bbmt.2016.02.009)

Therapeutische interventies

Fecale Microbiota Transplant



Portraiture of Ge Hong（葛洪）

Sharing under the pulic domain:
Hannah~commonswiki / et.wikipedia.org

- Eber Papyrus (Oude Egypte) – tot 1500 voor onze tijdrekening
  - Tot 50 voorschriften van medicijnen die fecaliën bevatten.
- China – 4de eeuw
  - Ge Hong schrijft fecale suspensie voor “gele soep” of “gouden soep”
- WOII – 1940/45
  - Duitse soldaten in de woestijnen van Noord-Afrika werden voor dysenterie behandeld met kamelen uitwerpselen (geleerd van de autochtonen).
- Ben Eiseman - 1958
  - Behandeling van een patient met post-antibiotica diarree met fecale emulsie

Topdokter Danny De Looze: “Het is poepsimpel”

Prof. Danny De Looze

VIER

"Overmoed is zeer gevaarlijk. In de geneeskunde is dat altijd gevaarlijk."

Professor De Looze is maag-darmspecialist in het Universitair Ziekenhuis van Gent.

Daarnaast geeft hij les en is hij verbonden aan verschillende wetenschappelijke onderzoeken. Eén van die studies onderzoekt het effect van gezonde darmflora, in de vorm van stoelgang, op patiënten met bepaalde ziektes. Het doneren van stoelgang voor transplantatie is een nobele en wat verrassende daad, maar de eerste resultaten zijn erg veelbelovend.

FMT bij allotransplant

- Om bijwerkingen van chemo- en radiotherapie te onderdrukken
- Preventie en behandeling van cortisone-resistente GVHD en andere transplant gerelateerde complicaties
- Om kolonisatie door multi-resistente bacteriën in de darm te genezen

Gentse Stoelgang Bank

GSB
Ghent Stool Bank

PROS	CONS
▸ Veiligheid ▸ Bloed en stoelgang worden getest op ziekteverwekkers	▸ Veiligheid ▸ Intensieve screening (kostelijk)
▸ Snelle beschikbaarheid ▸ Donaties klaar voor gebruik ingevroren (-80°C)	▸ Beperkte houdbaarheid
▸ Kost-efficient ▸ Kleine groep donoren kan meerdere mensen helpen	

Dekodon trial

- Dekolonisatie van multi-resistente bacteriën darm door donor microbiota
  - Patienten die na intensieve (antibiotica)therapie gekoloniseerd raken door antibiotica multi-resistente bacteriën moeten geïsoleerd worden in het ziekenhuis, en lopen risico op moeilijk behandelbare infecties door deze bacteriën
- Multicenter trial vanuit UZ Gent
  - Samenwerking tussen verscheidene diensten (Microbiologie, Intensieve, Maag- en darmziekten, Hematologie en Inwendige Geneeskunde, Infectiepreventie)
  - Samenwerking tussen verschillende ziekenhuizen
- Eindpunt: patienten sneller verlossen van de kolonisatie
  - Sneller uit isolatie
  - Sneller naar revalidatie
  - Minder risico op infecties met deze resistente bacteriën

De toekomst: “Slimme Probiotica” ?

Petrof *et al. Microbiome* 2013, 1:3
http://www.microbiomejournal.com/content/1/1/3

METHODOLOGY

Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: ‘RePOOPulating’ the gut

Elaine O Petrof[1*†], Gregory B Gloor[2†], Stephen J Vanner[1], Scott J Weese[3], David Carter[4], Michelle
Eric M Brown[5], Kathleen Schroeter[5] and Emma Allen-Vercoe[5]

Table 1 Composition of stool substitute (RePOOPulate)

Closest species match, inferred by alignment of 16S rRNA sequence to GreenGenes database[a]	% identity to closest match
Acidaminococcus intestinalis	100
Bacteroides ovatus	99.52
Bifidobacterium adolescentis (two different strains)	99.79
	99.79
Bifidobacterium longum (two different strains)	99.86
	99.16
Blautia producta	96.43
Clostridium cocleatum	91.92
Collinsella aerofaciens	98.73
Dorea longicatena (two different strains)	99.62
	99.60
Escherichia coli	99.80
Eubacterium desmolans	94.90
Eubacterium eligens	98.15
Eubacterium limosum	97.05
Eubacterium rectale (four different strains)	99.59
	99.60
	99.19
	99.53
Eubacterium ventriosum	100
Faecalibacterium prausnitzii	99.17
Lachnospira pectinoshiza	95.22
Lactobacillus casei/paracasei	99.47
Lactobacillus casei	99.74
Parabacteroides distasonis	99.45
Raoultella sp.	99.40
Roseburia faecalis	99.65
Roseburia intestinalis	100
Ruminococcus torques (two different strains)	99.15
	99.29
Ruminococcus obeum (two different strains)	94.89
	94.69
Streptococcus mitis[b]	99.79

Take home messages

MICROBIOOM

- Microbiota bestaat uit bacteriën, virussen, schimmels, gisten,...
- Ons microbioom verschilt tussen plaatsen op/in ons lichaam

DARM MICROBIOOM

- Dysbiose= een onevenwicht tussen de micro-organismen (b.v. kolonisatie door *C. difficile*)
- Darm dysbiose is geassocieerd met een reeks ziekten

ALLOTRANSPLANT en MICROBIOOM

- Microbiota van de darm hebben een effect op de klinische evolutie voor en na transplant

FECALE MICROBIOTA TRANSFER (FMT)

- FMT werkt bij infectie met *C. difficile*
- Rol voor FMT in allotransplant patiënten is onder studie