

De rol van het darm microbioom in gezondheid en ziekte

Ernst Jurgens & Roy Montijn

9-5-2025



De functie van het darmmicrobioom in gezondheid en ziekte

- Opkomst chronische ziekten
- De functies van het microbioom
- Gezond microbioom vs. een dysbiose
- Oorzaak van een dysbiose
- Gevolgen van een dysbiose; Long-Covid als voorbeeld
- Preventie en herstel van dysbiose door synbiotica interventies

History of Chronic Diseases

The Increasing Incidence of Immune Regulatory Disorders

From Bach J-F., (2002) 347:911-920

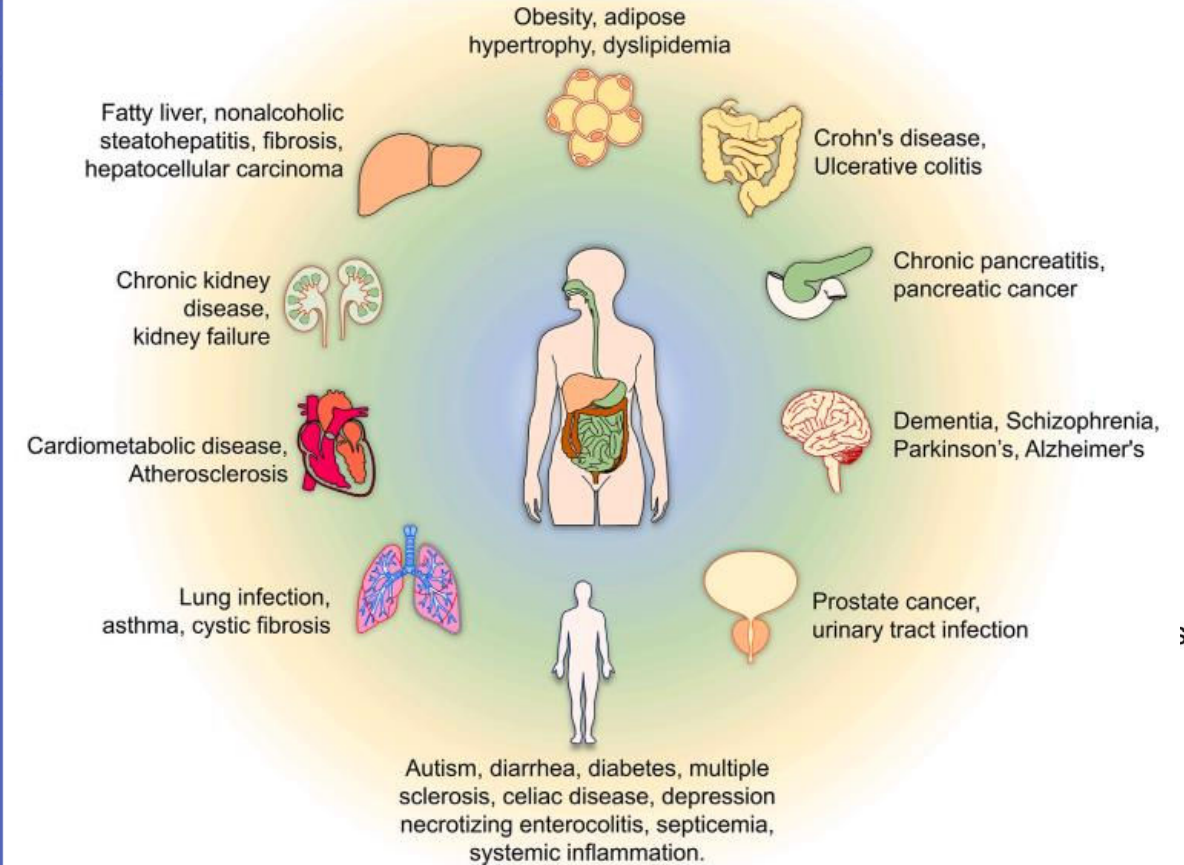
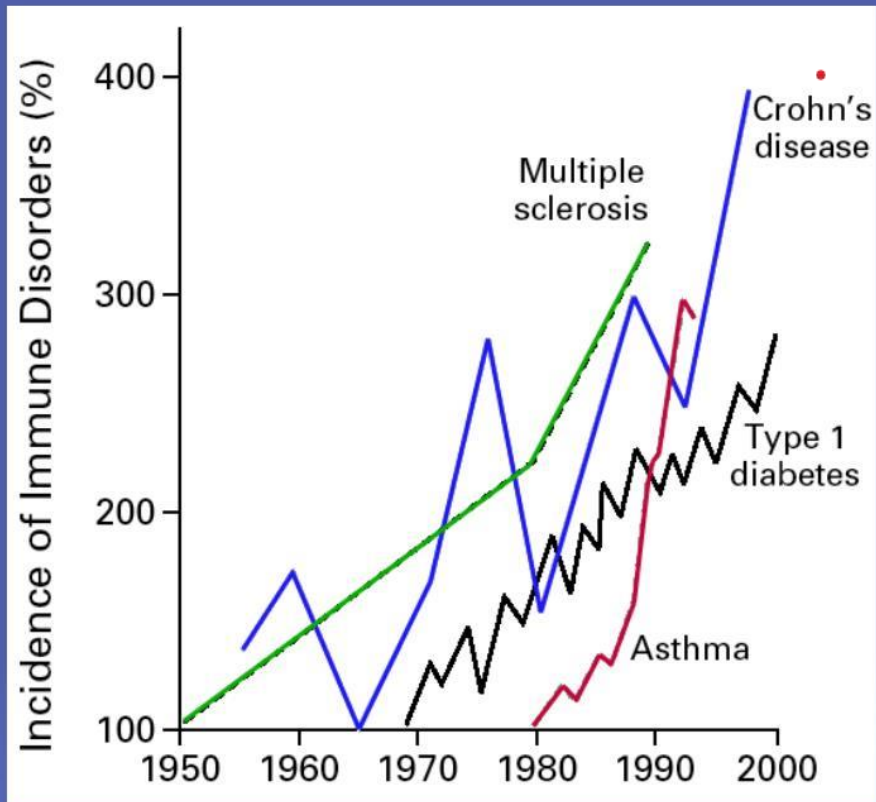


Fig. 1. Human chronic diseases with direct or indirect intestinal etiology.

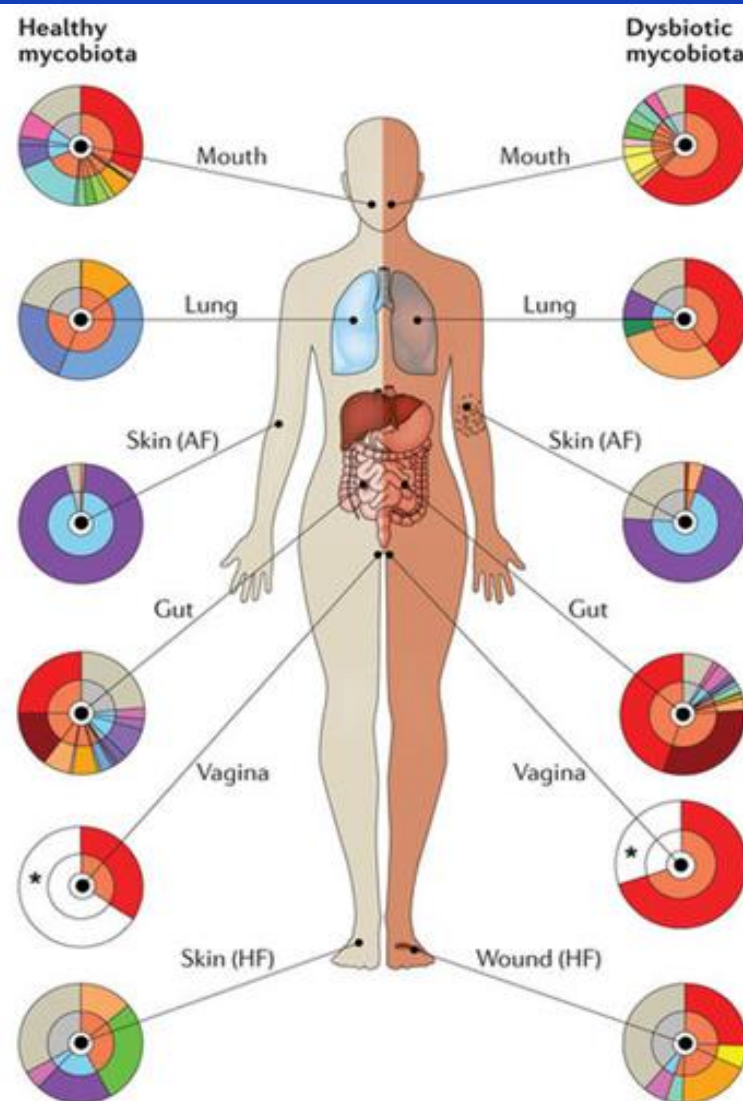
Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002

Microbiome dysbiosis

Gezond Microbioom vs Dysbiose

Een gezond microbioom is in evenwicht en zelf regulerend

- Hoge diversiteit aan gezonde bacteriën
- Vele belangrijke functies aanwezig
- Interactie met organen
- Goede afstemming met het immuunsysteem
- Capaciteit om ziekte verwekkende microorganismen te controleren



Een dysbiose is een verstoring van de balans van de samenstelling en functie van het microbioom en wordt gekarakteriseerd door:

- Minder soorten gezonde bacteriën en daardoor een verlies aan gezonde functies
- Verstoorde immuunreacties
- Verstoorde interacties met organen
- Overgroei van ziekteverwekkende microorganismen
- Associatie met chronische ziekten

Functies van het Microbiome

- Metabole functies
 - SCFA, vitamins, neurotransmitters
- Beschermende functies
 - Bacteriocines, competitie
- Ontwikkeling structurele functies
 - Villi, crypten, TJ's
- Immuun modulerende functies



Food
metabolism



Epithelial
protection



Modulation of
the nervous system



Immune
development



Metabolism
of therapeutics



Protection
against pathogens



Oorzaken van Dysbiose

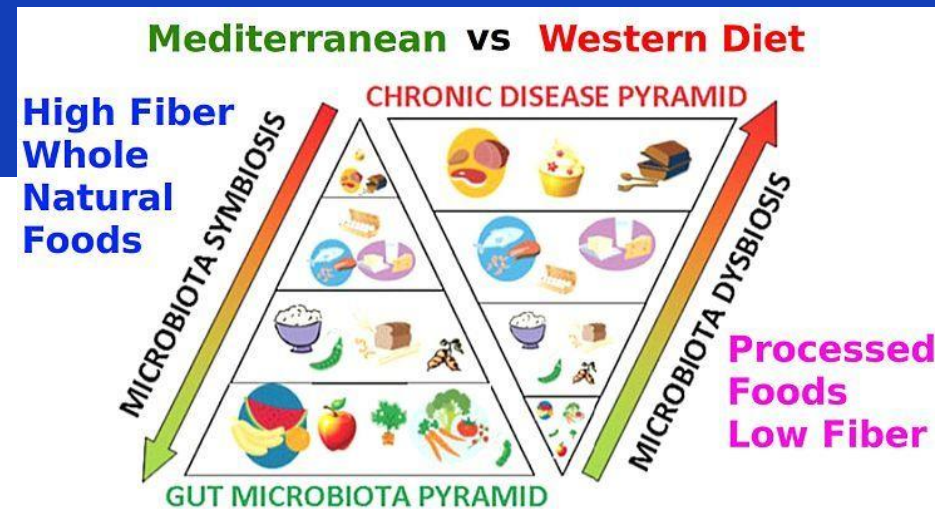
Hygiene hypothese



Blootstelling aan medicijn resten,
antibiotica en pesticiden



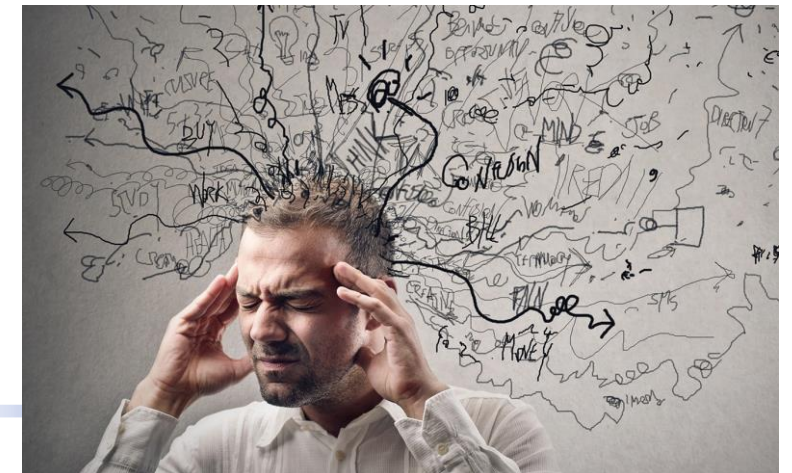
Dieet



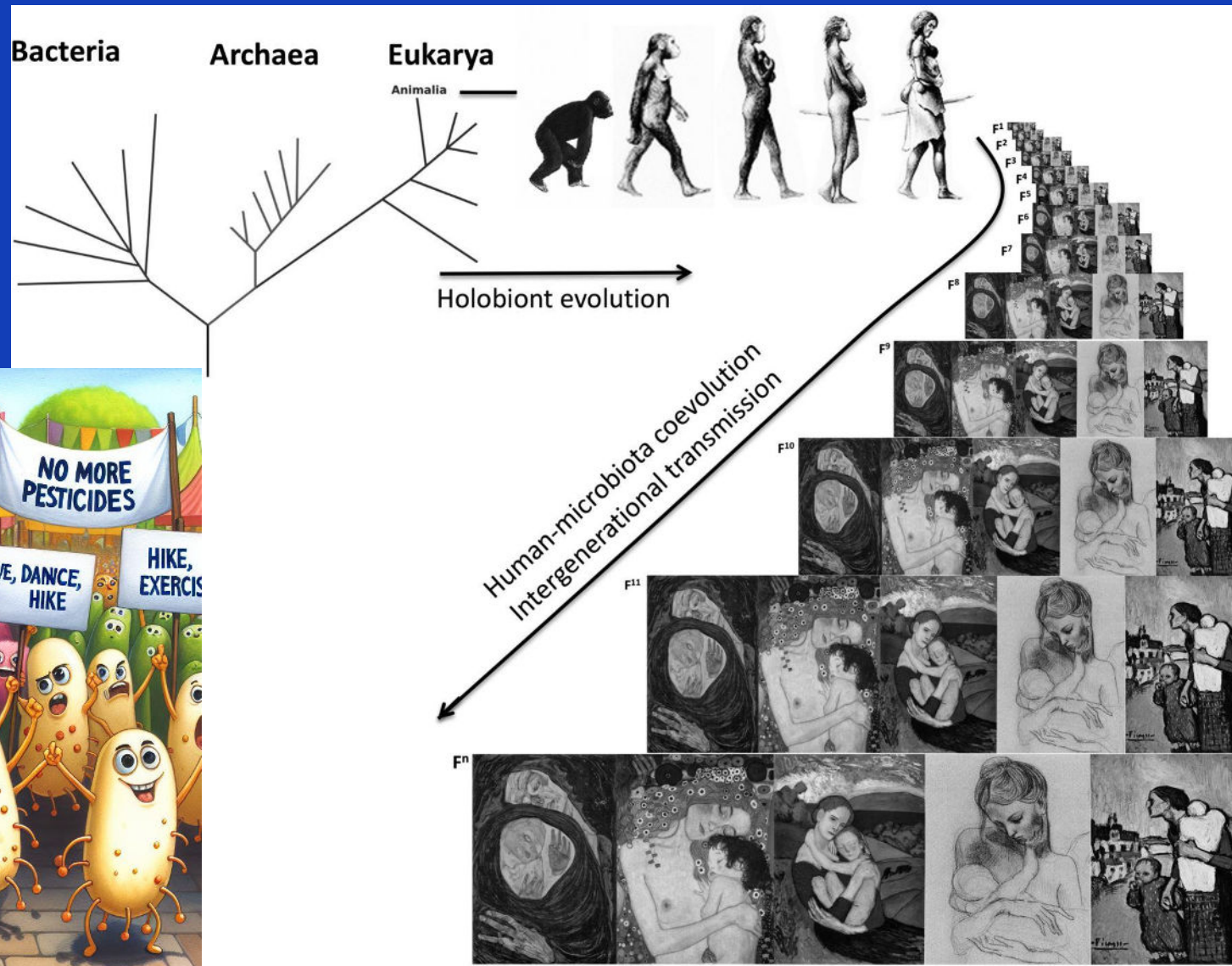
Gebrek aan beweging

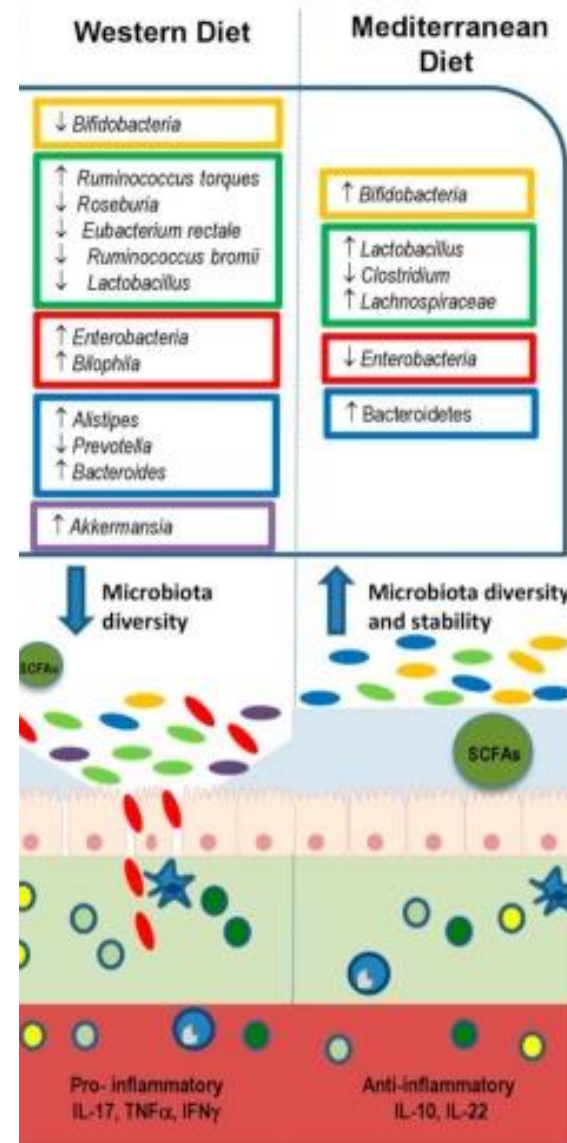


Chronische stress



Co-evolutie Mens-Microbiome





Effects of different types of diet on gut microbiota, mucus layer, and immune cells. Bacteria species variations are indicated in rectangular frames.

Rinninella E, *et al.* Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. Nutrients. 2019.

Diet-related

Short chain fatty acids
Simple phenols
Estrogens
Neurotransmitters
Indoles
Polyamines
Phenols



Microbe-derived

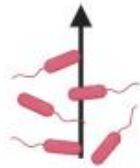
Microorganism-associated modular patterns (MAMPs)

Active hormone metabolites

Secondary bile acids

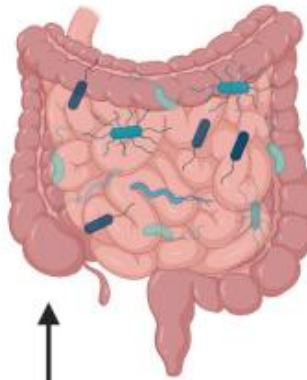
Toxins

Gut microbial transformation



Host components

Primary bile acids
Steroid hormones



Dietary components

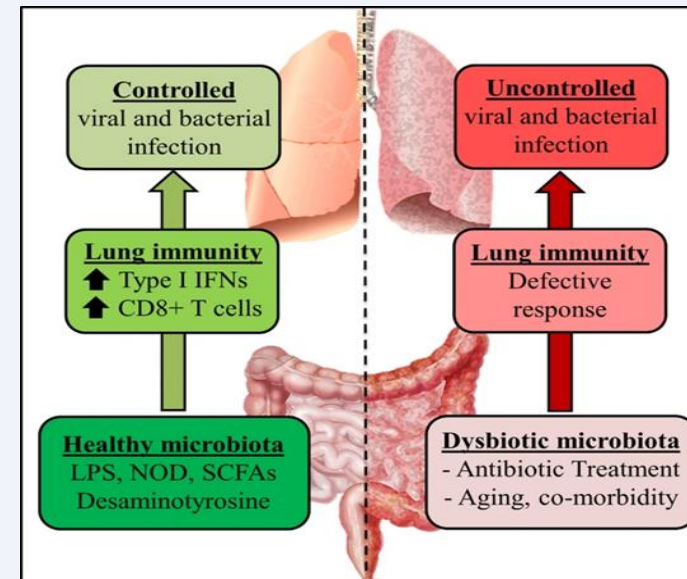
Polyphenols
Polysaccharides
Amino acids

Gut-Brain Axis

Dysbiosis: reduced protection against viral infections

Factors released by a healthy gut microbiota protect the lungs against viral respiratory infections

- SCFAs
- **Desaminotyrosine** (derived from flavonoid and amino acid metabolism – can diffuse into blood and prime innate immune system to protect from influenza)

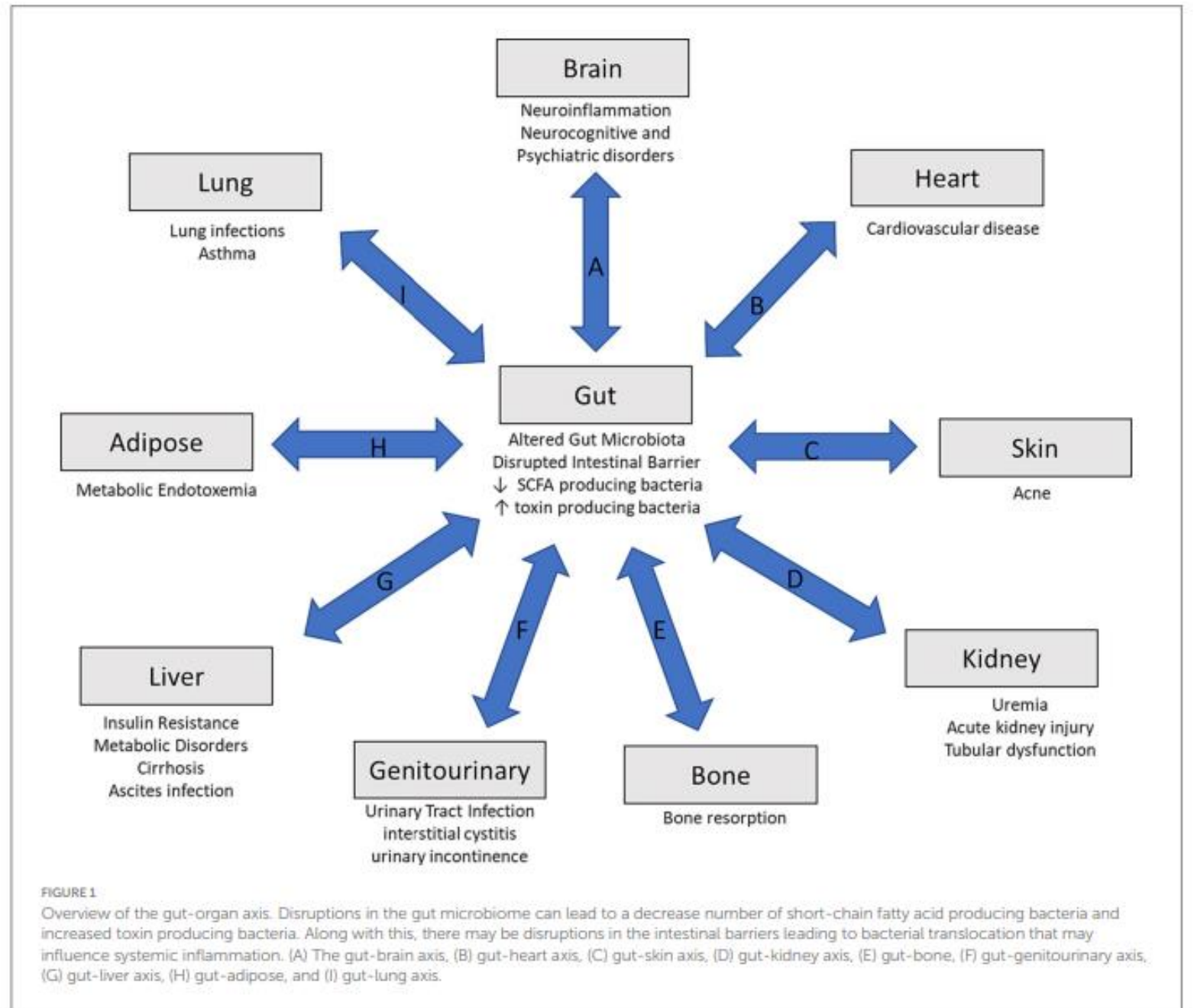


Sencio et al. **2021** Mucosal Immunology volume 14, pages296–304 (2021)

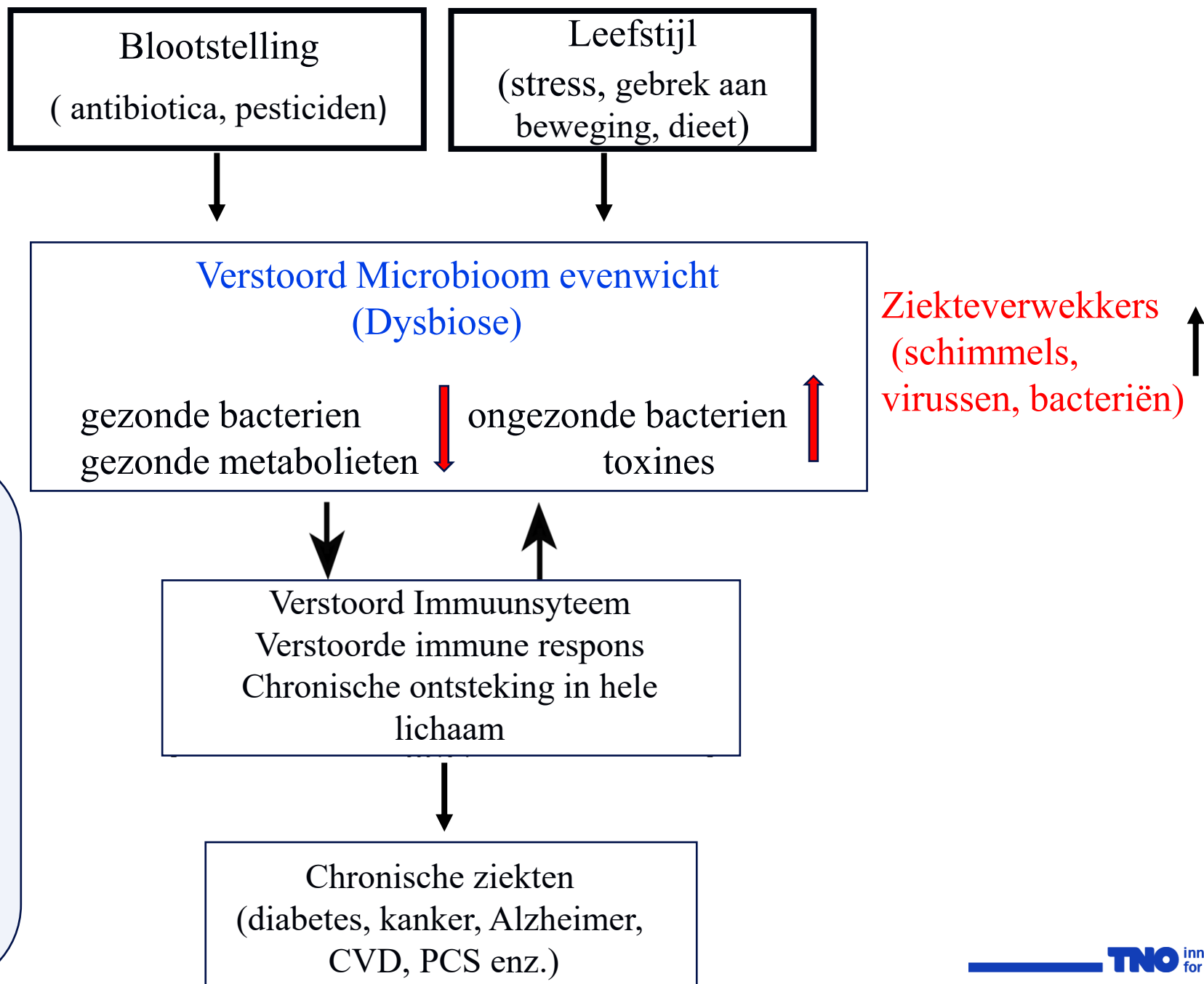
Mukherjee et al, **2019**. NOD1 and NOD2 in inflammation, immunity and disease. Arch Biochem Biophys.

Gut-Organ axis

Alagiakrishnan K, et al. Approach to the diagnosis and management of dysbiosis. Front Nutr. 2024 Apr 19



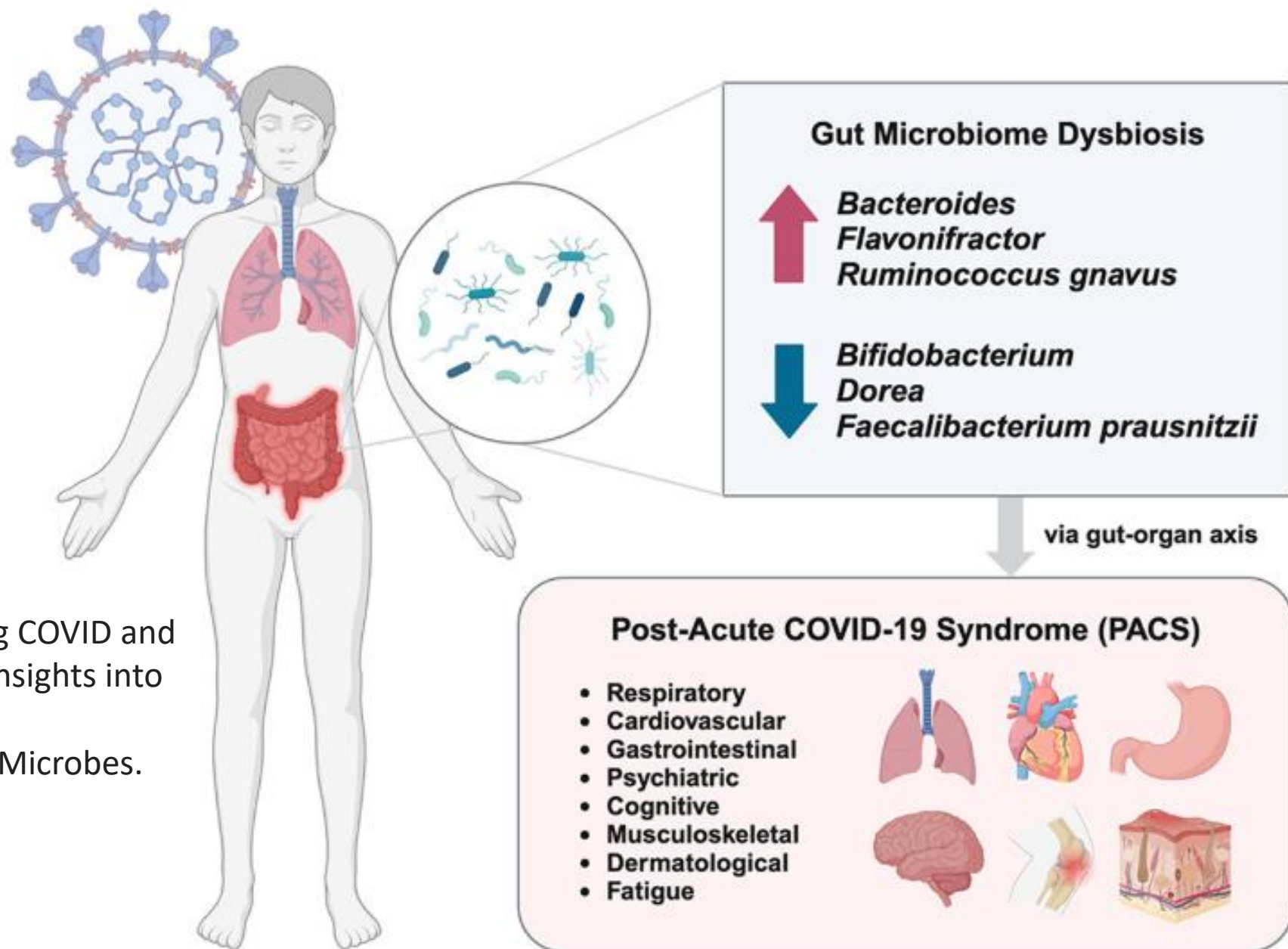
Dysbiosis & Chronic Diseases



Chronische ontsteking is als een smeulend vuur in het lichaam – onzichtbaar, maar met een vernietigende kracht. Gelukkig kunnen we het zelf doven door bewuste keuzes in voeding, beweging, slaap en stressbeheer

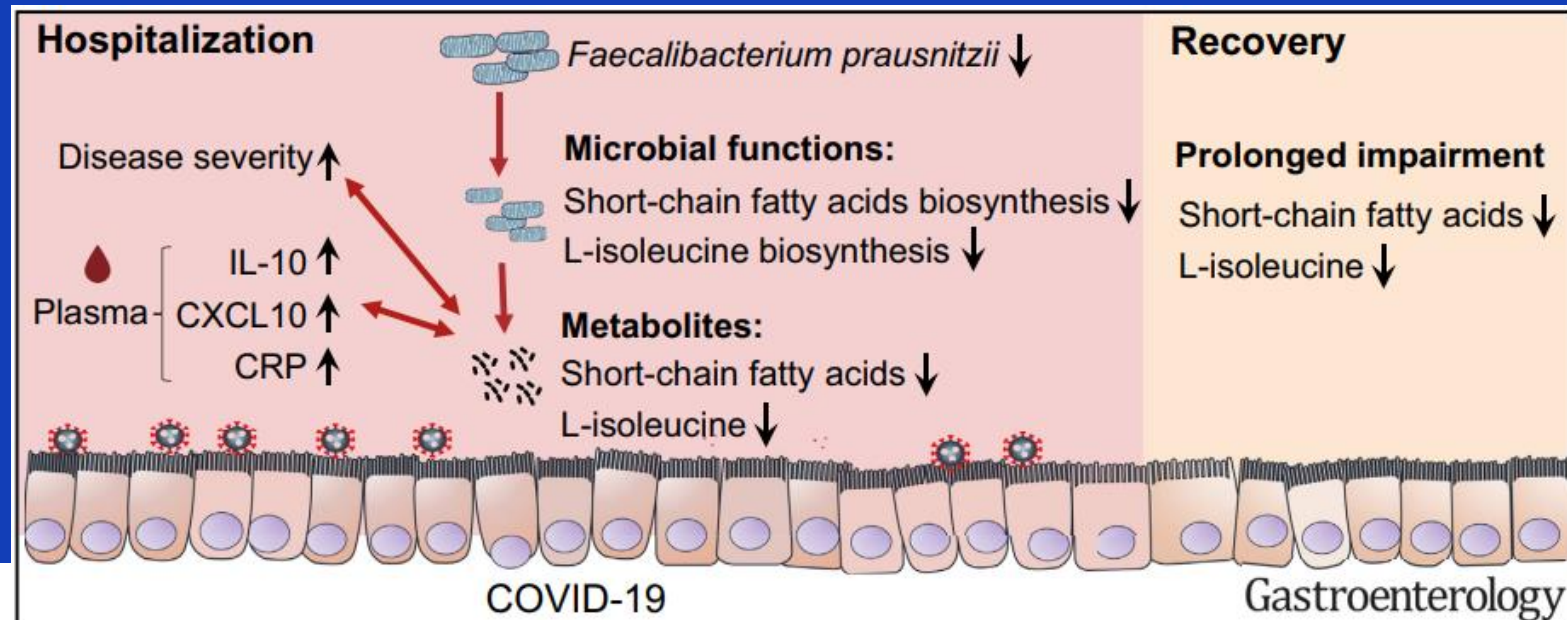
Furman, D., et al., Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nature Medicine, 2019.

Long-Covid and dysbiosis



Lau RI, *et al.*, Long COVID and gut microbiome: insights into pathogenesis and therapeutics. Gut Microbes. 2025

Productie van butyraat is laag in Long-Covid patienten



Prolonged Impairment of Short-Chain Fatty Acid and L-Isoleucine Biosynthesis in Gut Microbiome in Patients With COVID-19.

Fen Zhang et al., **Gastroenterology** 2022

Gezondheid bevorderende aspecten van butyraat

Stabilisatie van de bloedsuikerspiegel: Butyraat helpt bij het stabiliseren van de afgifte van hormonen zoals glucagon en insuline, wat bijdraagt aan een stabielere bloedsuikerspiegel

Verbetering van de darmgezondheid: Het dient als een belangrijke energiebron voor de cellen die de darmwand bekleden

Ontstekingsremmende eigenschappen: Butyraat heeft ontstekingsremmende effecten, wat kan helpen bij het verminderen van ontstekingen in de darmen en door het hele lichaam

Regulatie van cholesterol: Het kan bijdragen aan het verminderen van de cholesterolsynthese in de lever, wat gunstig is voor het cholesterolgehalte in het bloed

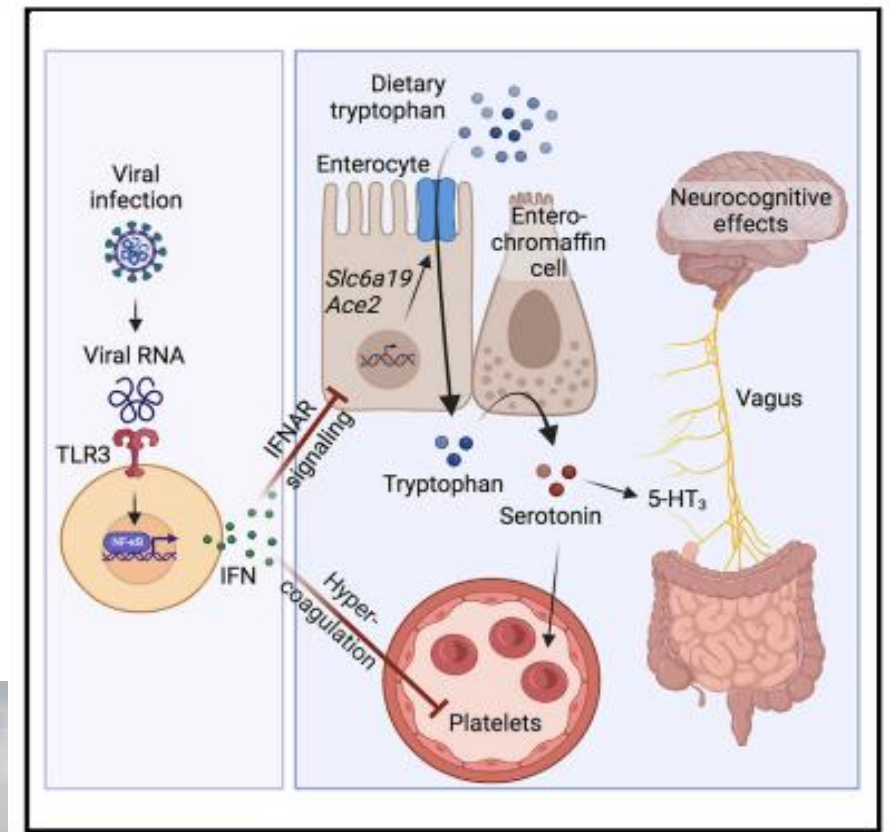
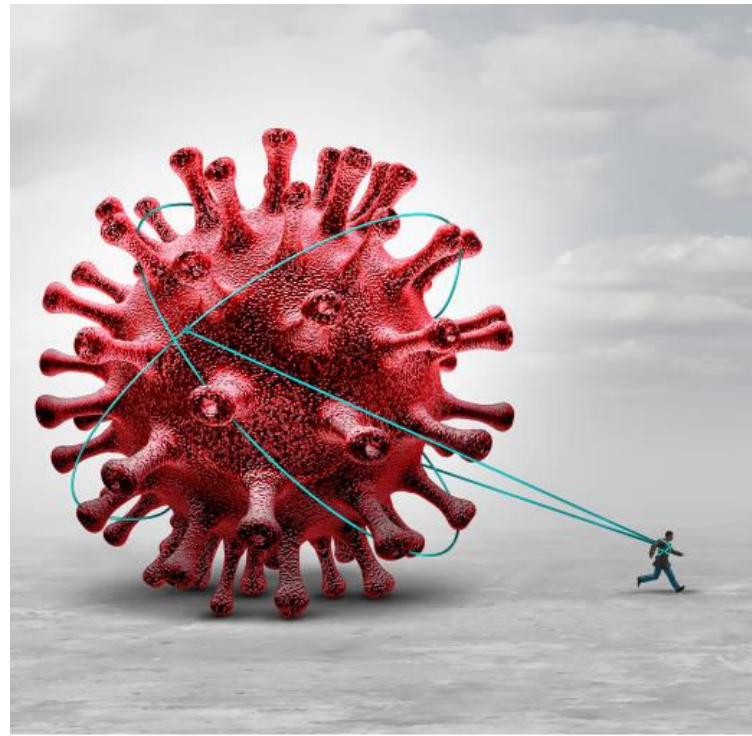
Ondersteuning van het immuunsysteem: Butyraat speelt een rol in het versterken van het immuunsysteem, wat kan bijdragen aan een betere weerstand

Regulatie van eetlust en gewicht: Door de afgifte van hormonen zoals GLP-1 te bevorderen, helpt butyraat bij het reguleren van de eetlust en kan het bijdragen aan gewichtsbeheersing

Long COVID patienten hebben een lage productie van Serotonine

Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection.

Wong *et al.*, **Cell** October 26, 2023



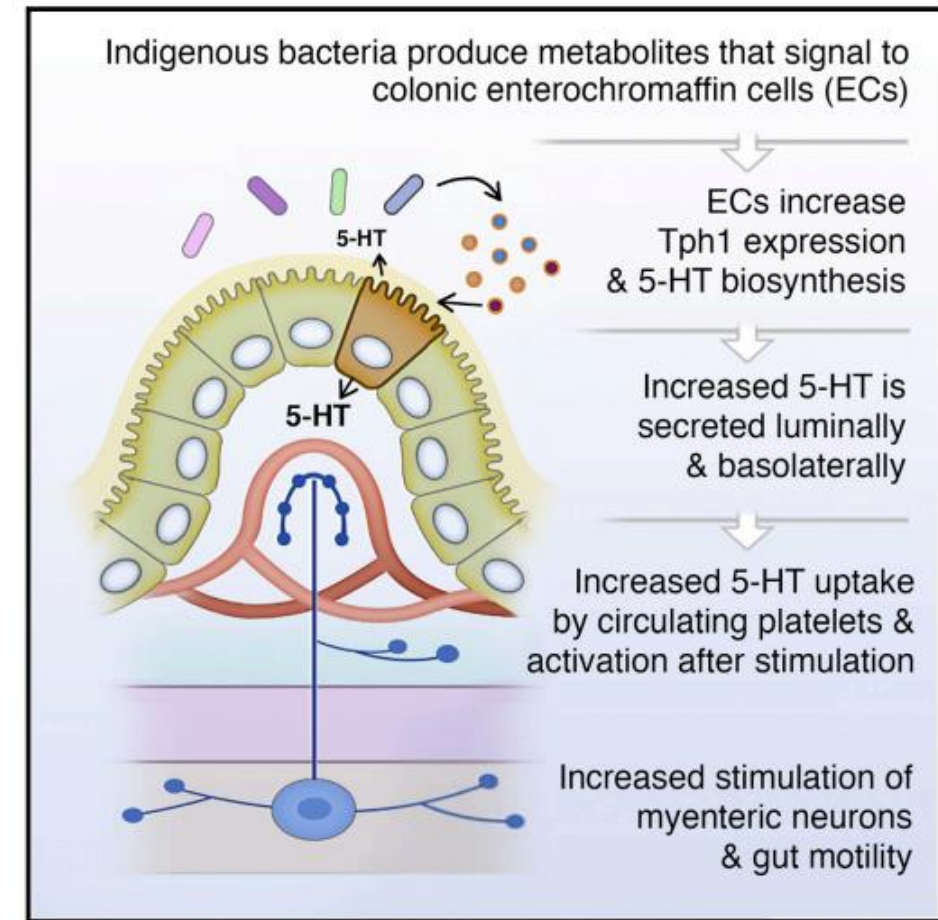
Highlights

- Long COVID is associated with reduced circulating serotonin levels
- Serotonin depletion is driven by viral RNA-induced type I interferons (IFNs)
- IFNs reduce serotonin through diminished tryptophan uptake and hypercoagulability
- Peripheral serotonin deficiency impairs cognition via reduced vagal signaling

The gut microbiome bacteria regulate serotonin (5-HT) levels

- Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis.

Jessica M Yano *et al.* April 9, **Cell** 2015



Highlights

- Gut microbes regulate levels of 5-HT in the colon and blood
- Spore-forming bacteria modulate metabolites that promote colon 5-HT biosynthesis
- Microbiota-dependent changes in 5-HT impact GI motility and hemostasis
- Altering the microbiota could improve 5-HT-related disease symptoms

Serotonin: een hormoon en neurotransmitter

Verbetering van de stemming: kan gevoelens van geluk en welzijn bevorderen. Lage serotonineniveaus worden vaak geassocieerd met depressie en angst

Regulatie van slaap: productie van melatonine, een hormoon dat je slaap-waakcyclus reguleert.

Eetlustcontrole: Het helpt bij het reguleren van je eetlust en kan bijdragen aan een gezond eetpatroon. Dit is belangrijk voor gewichtsbeheersing

Ondersteuning van het geheugen en leren

Ondersteuning van de darmgezondheid: Het grootste deel van de serotonine in je lichaam bevindt zich in de darmen, waar het helpt bij de regulatie van de darmbewegingen en de gezondheid van de darmflora

Versterking van het immuunsysteem: Serotonine speelt een rol in het versterken van het immuunsysteem, wat kan bijdragen aan een betere weerstand tegen ziekten



Microbiome dysbiose en Long-Covid

Gezonde niveaus **butyraat** en **serotonine**

Verbetering van de darmgezondheid

Ondersteuning van de darmgezondheid

Regulatie van cholesterol

Ondersteuning van het immuunsysteem

Versterking van het immuunsysteem

Ontstekingsremmende eigenschappen

Regulatie van eetlust en gewicht

Eetlustcontrole

Stabilisatie van de bloedsuikerspiegel

Verbetering van de stemming

Regulatie van slaap

Ondersteuning van het geheugen en leren

dysbiose



Symptomen door lage niveaus **butyraat** en **serotonine**

- Vermoeidheid
- Concentratieproblemen
- Conditieverlies
- Problemen met prikkelverwerking
- Geheugenproblemen
- Kortademigheid bij inspanning
- Woordvindstoornissen
- Hoofdpijn
- Prikkelbaarheid
- Slaapproblemen
- Darmklachten
- Hartkloppingen
- Spierpijn
- Duizeligheid
- Spierzwakte
- Pijn in armen/benen

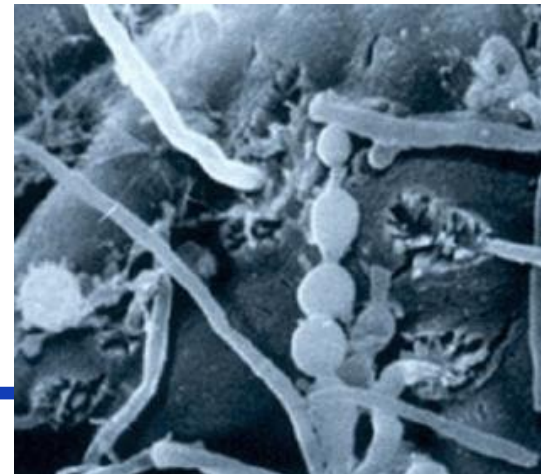
Candida albicans overgroei in de darmen van long covid patienten

[Candida makes a lasting impression in COVID-19.](#) Lagree K & Chen P. *Nat Immunol.* 2023 Nov

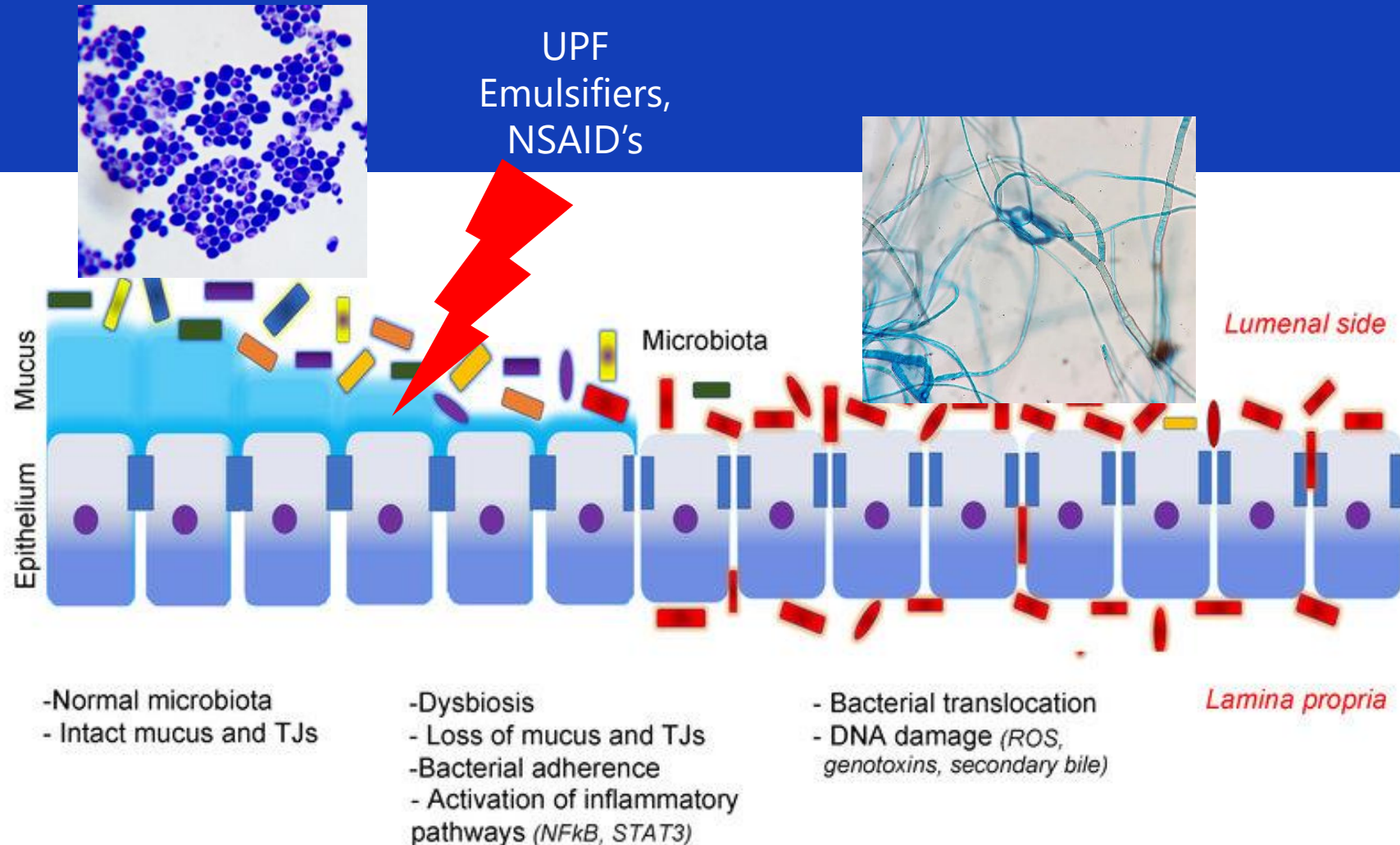
Severe COVID-19 is marked by excessive inflammation that can persist after infection. The commensal yeast *Candida albicans* is now implicated in the acute and chronic immunopathology of COVID-19

[Fungal microbiota sustains lasting immune activation of neutrophils and their progenitors in severe COVID-19.](#) Kusakabe T, **et al.** *Nat Immunol.* 2023 Nov

Gut fungal pathobionts contribute to immune activation during inflammatory diseases, offering potential **mycobiota-immune therapeutic strategies** for sCOVID-19 with prolonged symptoms.



Verlies van mucuslaag in dysbiosis en uitgroei van *Candida* schimmels



Candida Hyphal growth = pathogenicity

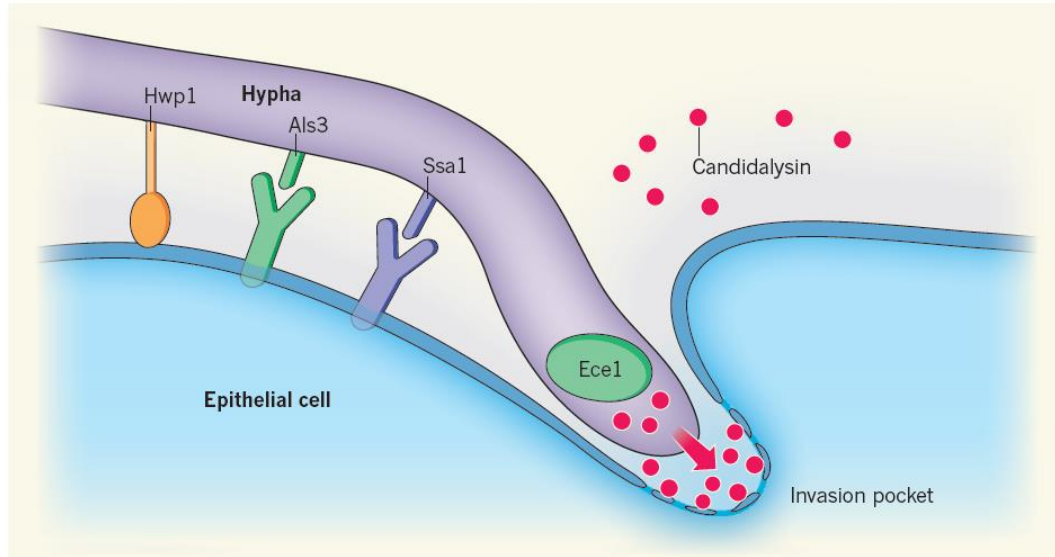


Figure 1 | A toxic relationship. The pathogenic fungus *Candida albicans* infects its host by forming filamentous structures called hyphae. Proteins on the hyphal surface — the adhesin Hwp1, the invasin Als3 and its partner Ssa1 — make contact with the host cell directly or through receptor proteins to promote adhesion and engulfment of the hypha by the host. Moyes *et al.*² report that the protein Ece1 is secreted from the hypha as eight short peptides. One of these, Candidalysin, acts as a toxin that accumulates in the invasion pocket and attacks the host-cell membrane, leading to membrane permeabilization and the induction of host defences.

- Binding of adhesins to the host cells
- Secretion of candidalysin; a toxin attacking epithelial cells, only produced during hyphal growth

Antibodies against Candidalysin are available

Dysbiosis: invasion of intestinal cells by *Candida*

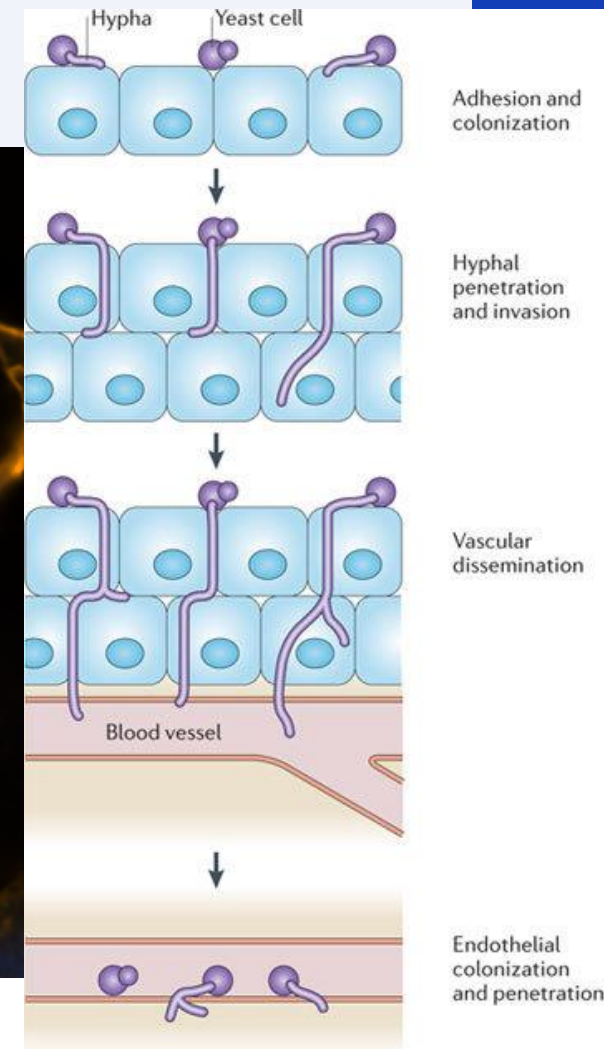
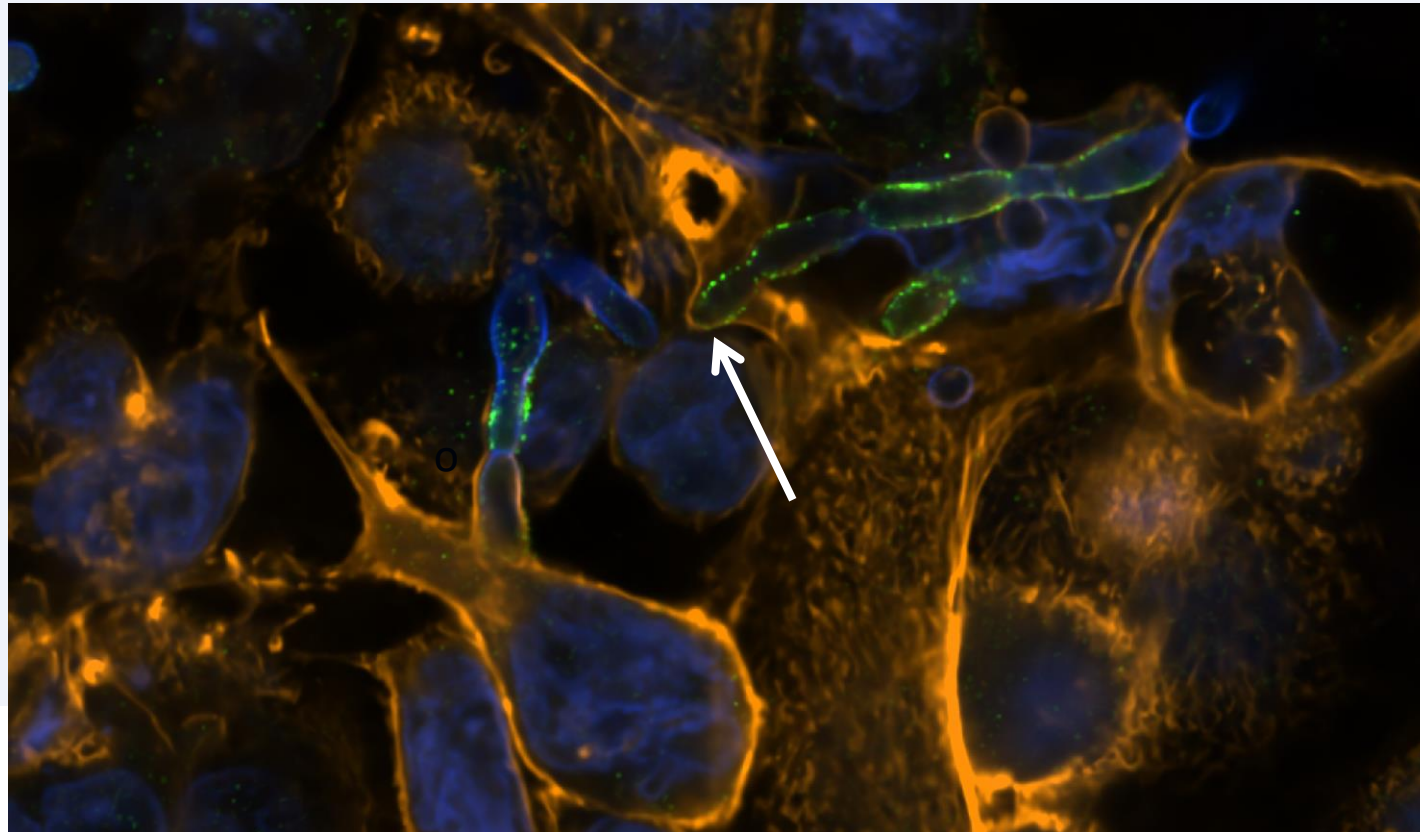
Candida albicans

germination tubes secreting candidalysin on intestinal cells. Stained by candidalysin

Immunofluorescence (Alexafluor 488 green)

Phalloidin (yellow), Calcofluor white (blue) and DAPI (purple-blue). The white arrow indicate an invasion pocket.

(photo: TNO & Nikon Europe)



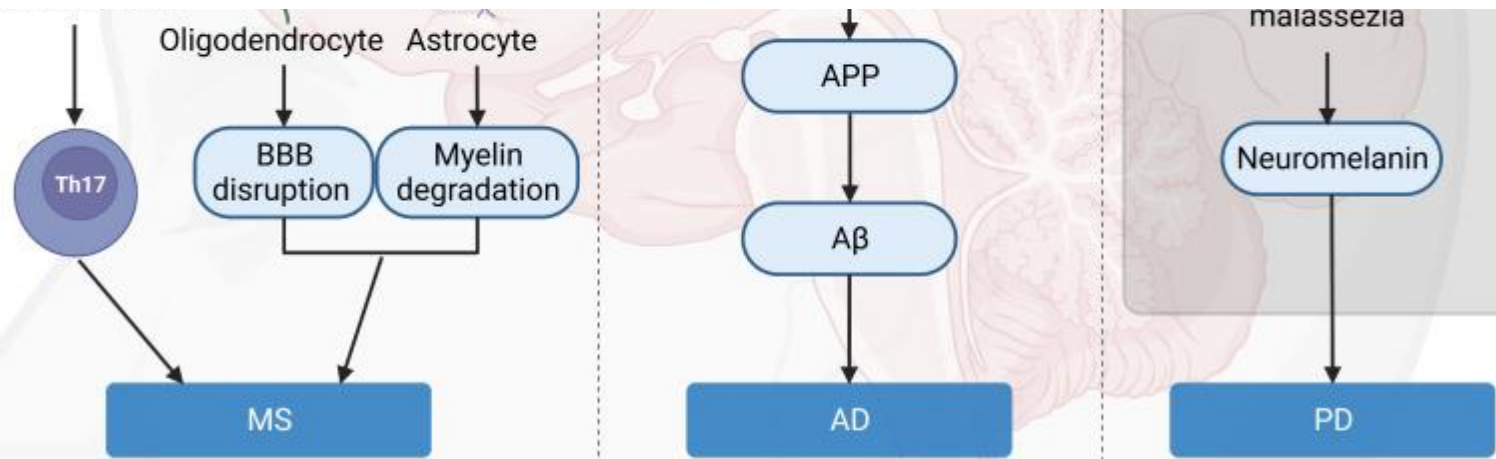
Fungi and Neurodegeneration Disorders



Medscape Medical News

Ultraprocessed Foods Tied to Early Signs of Parkinson's

Deborah Brauser
May 08, 2025



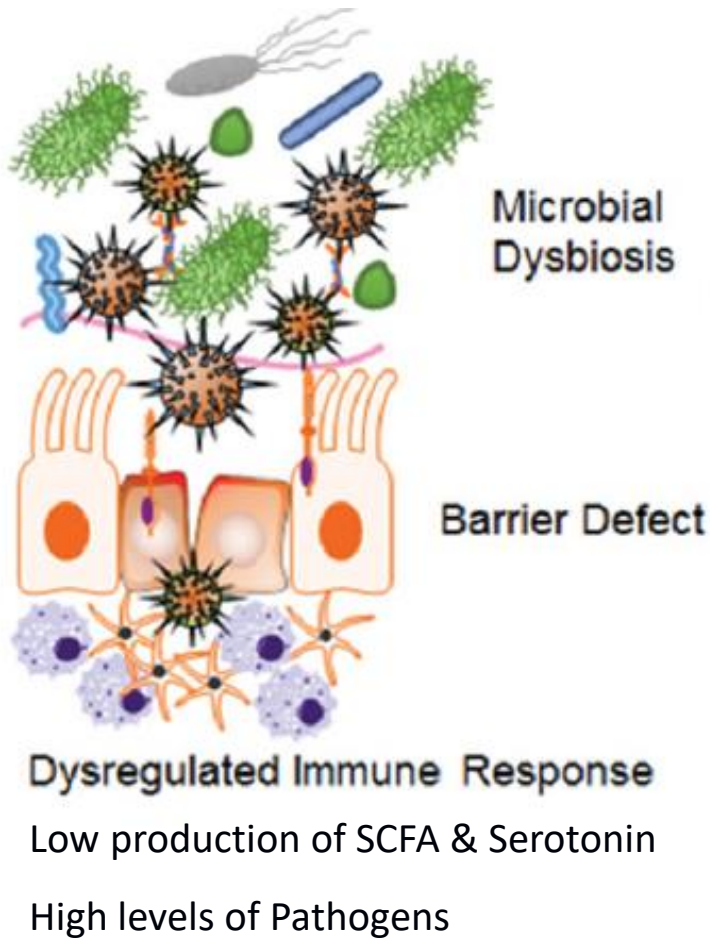
The roles of fungus in CNS autoimmune and neurodegeneration disorders

[Chuyu Wu](#)^{1,2}, [Mei-Ling Jiang](#)¹, [Runqui Jiang](#)¹, [Tao Pang](#)², [Cun-Jin Zhang](#), Front Immunol. 2023 Jan 26

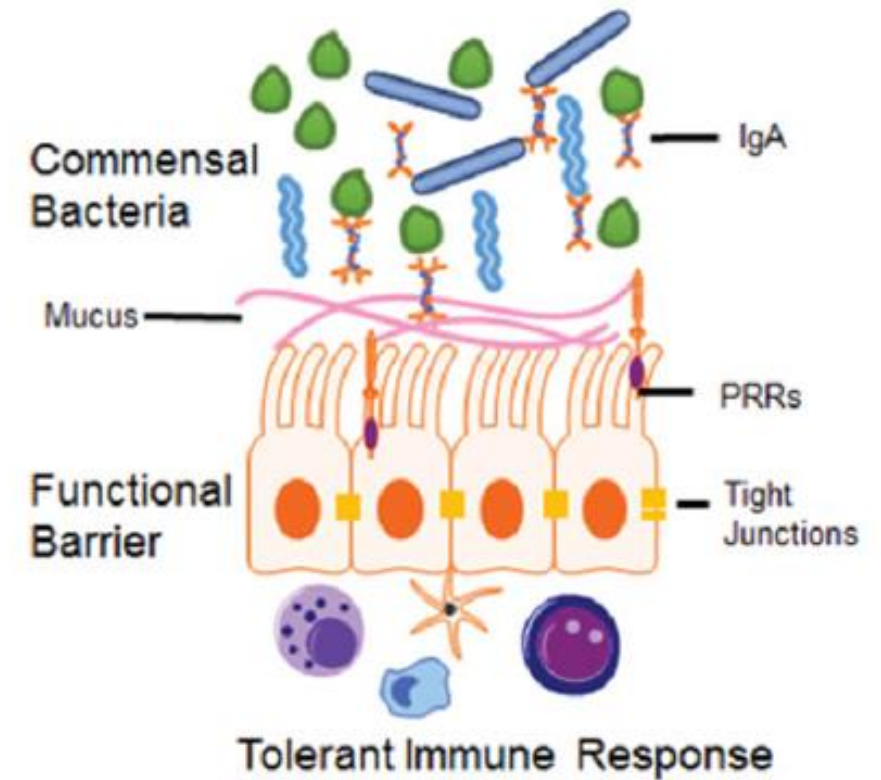
Synbiotica interventies: Preventie en behandeling van chronische ziekten door herstel van dysbiose

Dysbiosis

Gezond microbioom



Synbiotica =
prebiotica + probiotica



Microbiome interventions for post-covid patients

A synbiotic preparation (SIM01) for post-acute COVID-19 syndrome in Hong Kong (RECOVERY): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. Raphaella I Lau, MSc * *et al.*, December 07, 2023, **The Lancet**

Synbiotic

- **3 Bifidobacteria**
- **3 prebiotics**



treatment with SIM01 was effective in alleviating multiple symptoms of Post-Covid.

Note:

even the placebo group showed significant alleviation of the post-covid symptoms

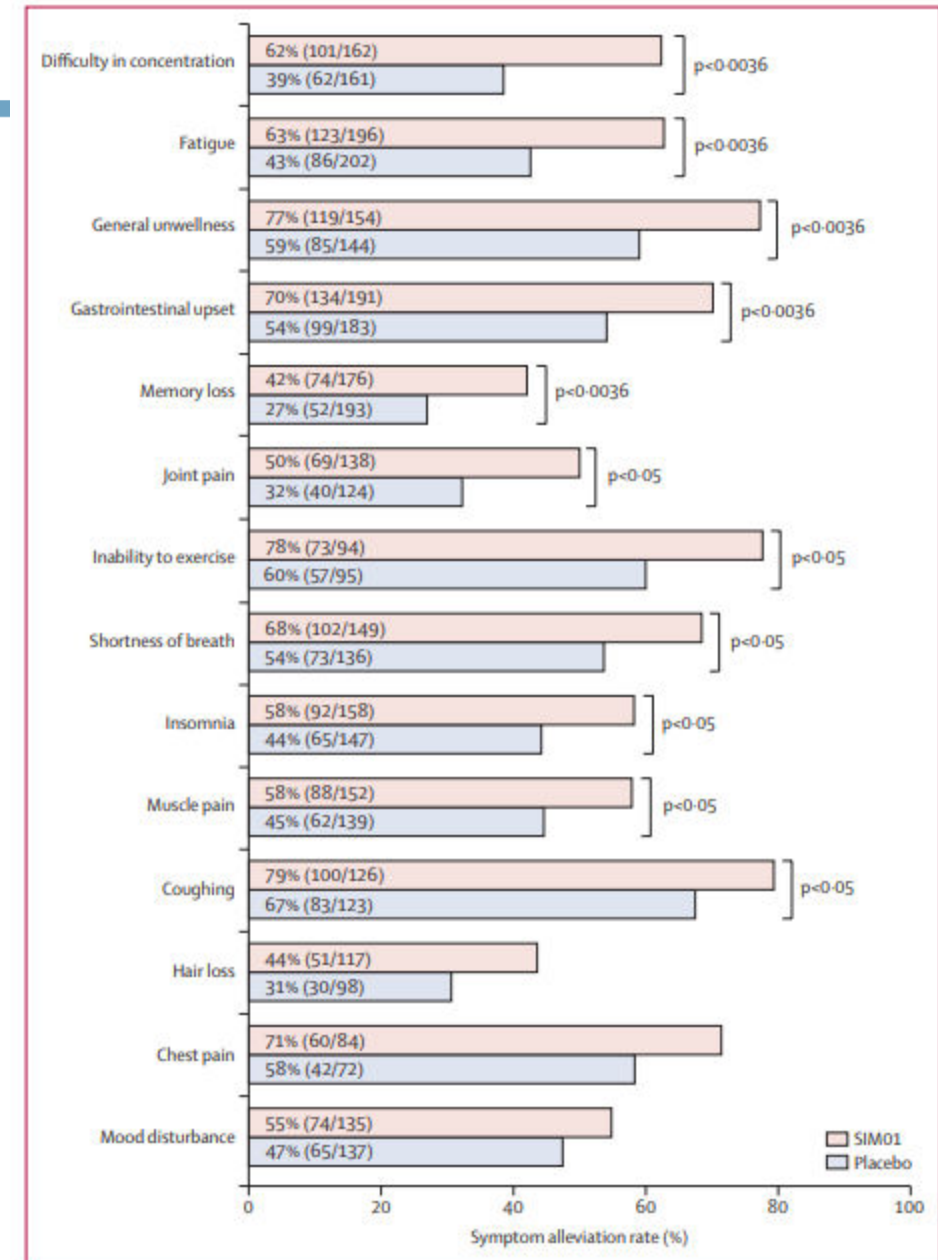
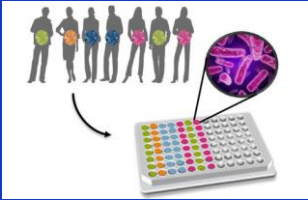


Figure 2: Proportion of PACS symptoms alleviation by 6 months
p<0.0036 represents the significance level set by Bonferroni correction.

Clinical study

i-screen (various synbiotics)



Quadruplicate per synbiotic (t = 24h)

Individual and pooled samples

4 CTRL

4 PCS subgroup 1

4 PCS subgroup 2

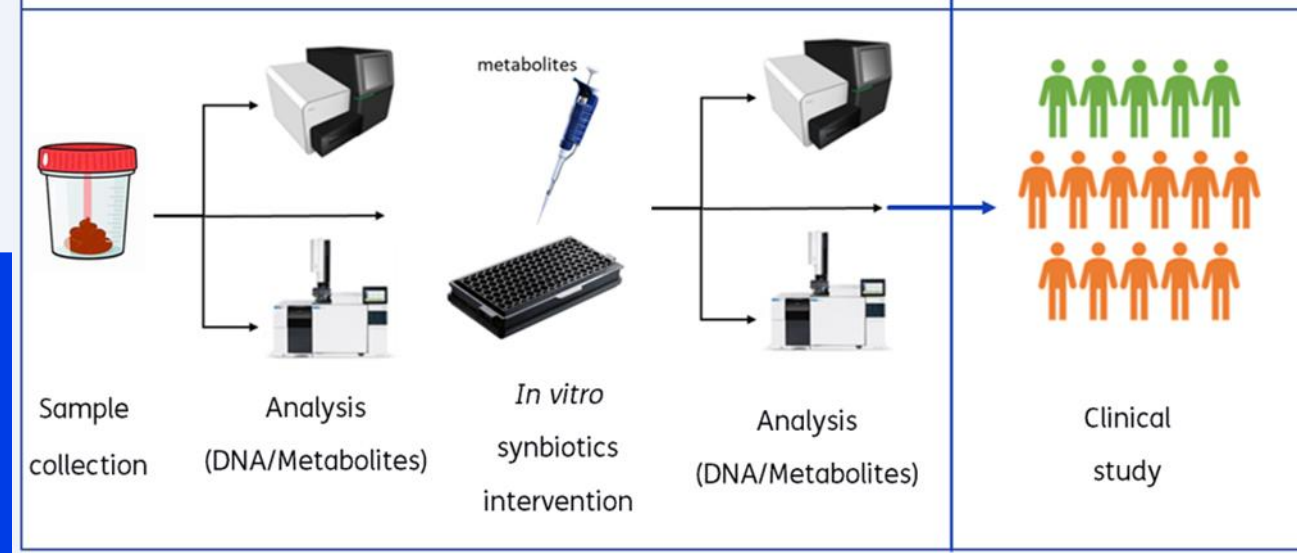
Analysis

Metagenomic sequencing
(diversity,
beneficial bacteria,
pathogenic bacteria,
fungal abundance)

qPCR
(SARS-CoV-2)

SCFAs
(butyrate, acetate, propionate, etc.)

Tryptophan metabolites
(tryptophan, serotonin, etc.)



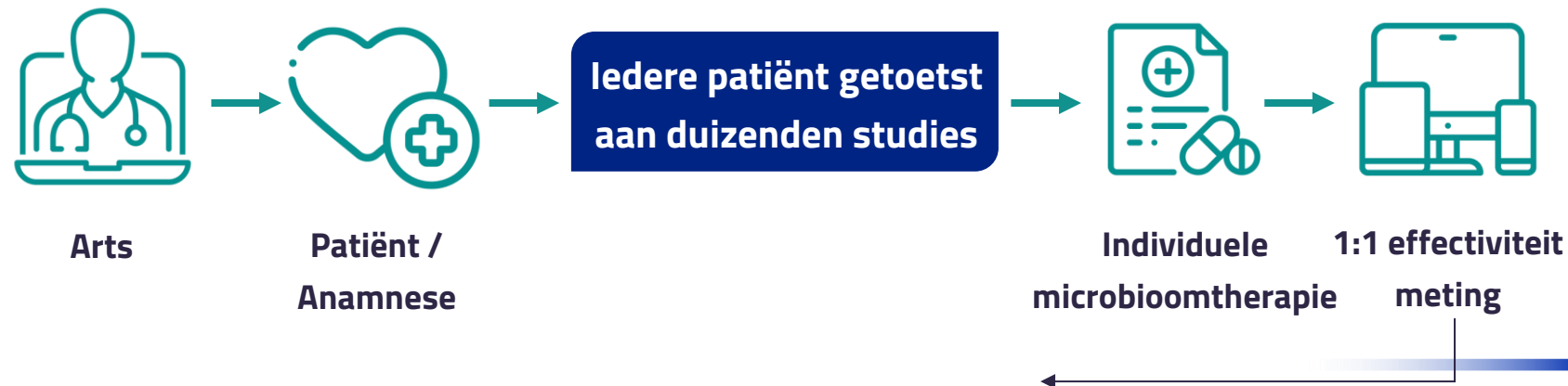
Clinical study

Selection of synbiotic per partner according to i-screen results

LIMIT-Study
Anke-Hilse Maitland *et al.*,
AUMC, TNO, Vitakruid,
Horaizon, Novartis

Het Microbiome Center

- alle chronische patiënten toegang geven tot herstel van darmgezondheid d.m.v. **een gepersonaliseerde microbiombehandeling**
- Netwerk van **meer dan 800 artsen, 15000 patiënten** in oa. Nederland, België, Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland
- **Samenwerkingen**
 - BIOVIS laboratorium (DNA analyse microbiom)
 - Apotheken in Nederland en Duitsland
 - Diverse onderzoekers en universiteiten
 - Patiënten verenigingen

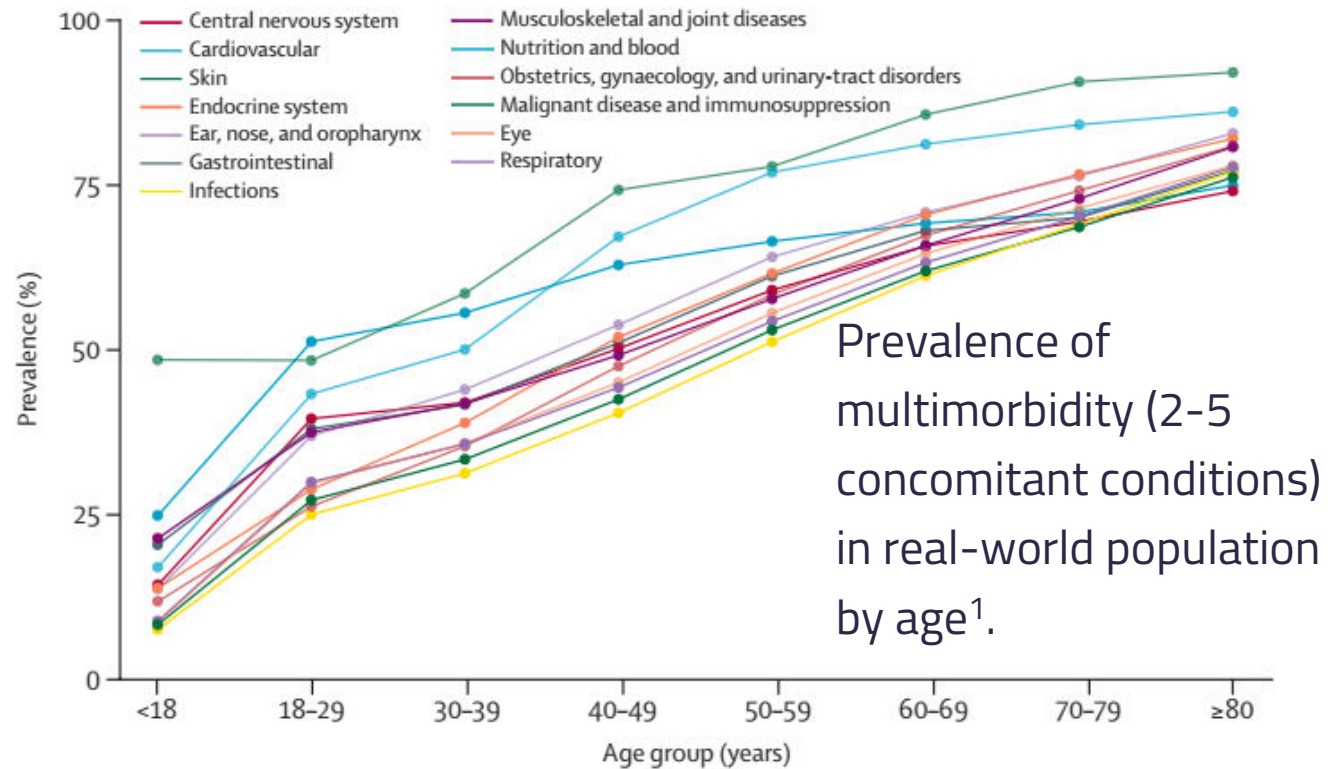


Typische patiëntenpopulatie waarbij gepersonaliseerde microbiomtherapie wordt ingezet door artsen

Patiënten met:

- Buikklachten; **en/of**
- Chronische ziekten (diabetes, depressie, allergie, huidziekten, leververvetting, etc.); **en**
- Gemotiveerd tot leefstijlverbetering

- Darmmicrobiom speelt rol bij nagenoeg alle (chronische) ziekten
- Gepersonaliseerd, want iedere patiënt is uniek:
 - Microbiom is zo uniek als vingerafdruk
 - Combinatie van klachten, ziekten, leefstijl, etc. verschilt per individu
 - Geen patiënt heeft slechts één probleem: *"Multimorbidity is most common chronic condition"*²



1. Tan, Y. Y. et al. The Lancet Healthy Longevity 3, e674–e689 (2022)
2. Tinetti, M. E. et al. JAMA. 307, 2493–2494. (2012)

Cliënten evalueren regelmatig hun klachten, zodat u de **effectiviteit** van de behandeling kunt **monitoren**

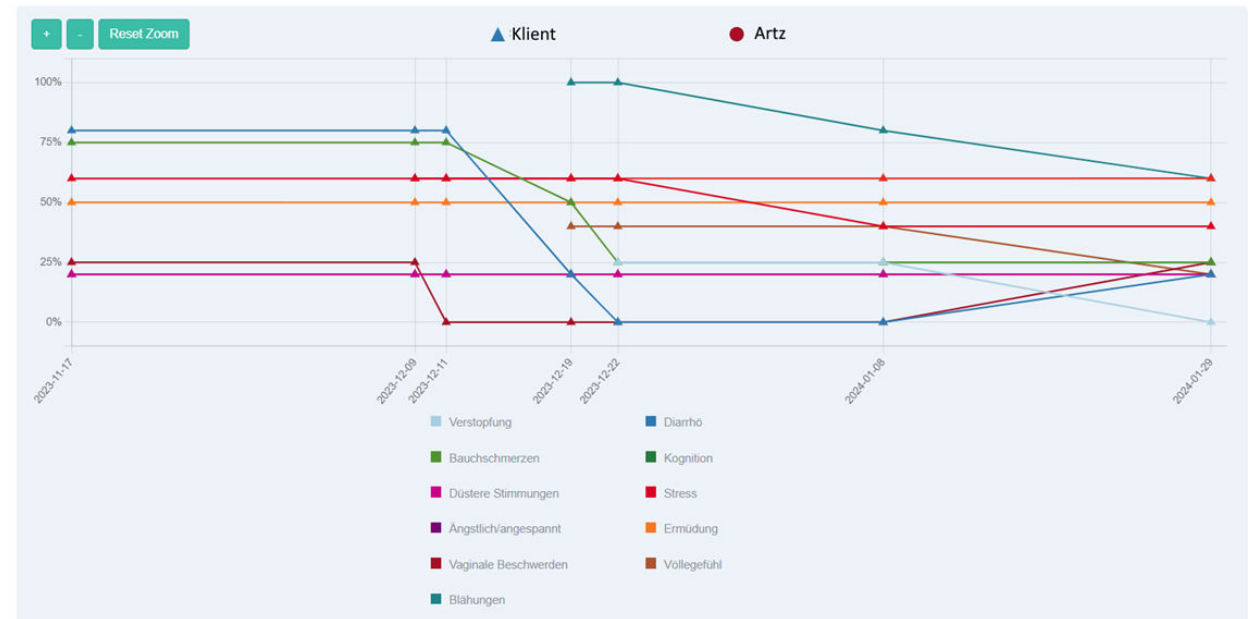
Servicegesprek voor patiënten:

- Na week 2 en week 16
- Omvat het meten van effectiviteit en het optreden van eventuele bijwerkingen

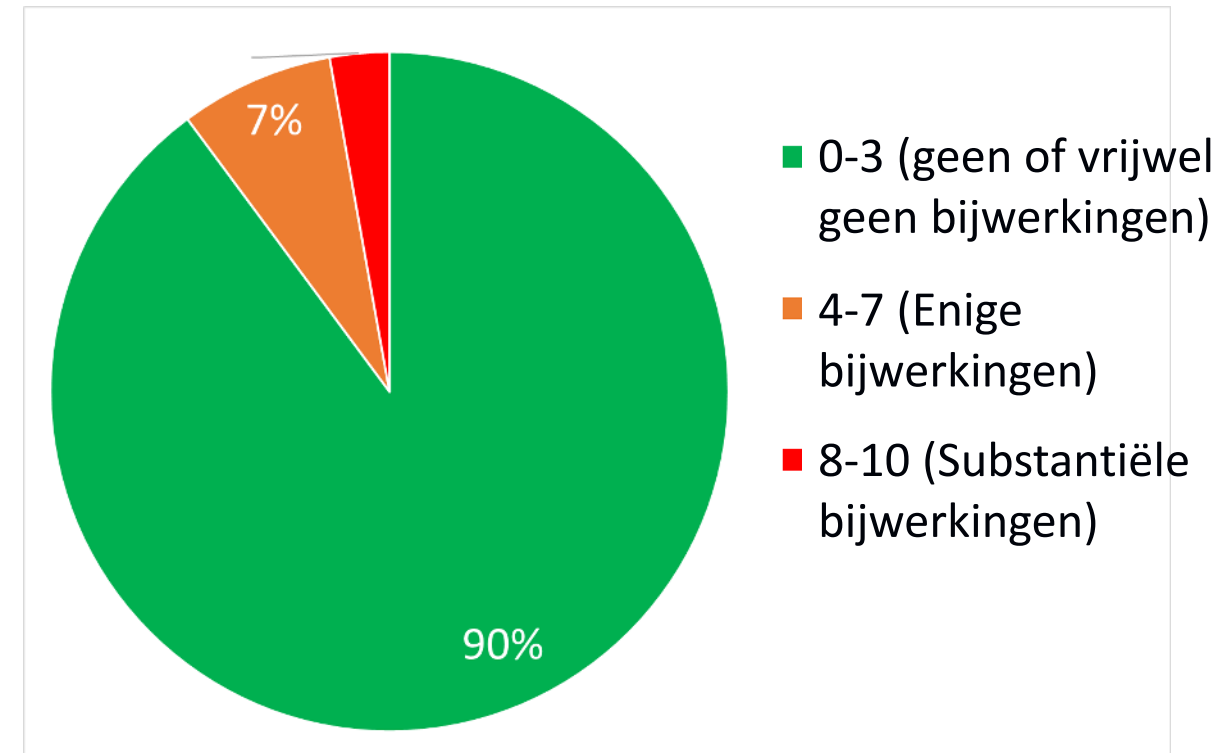
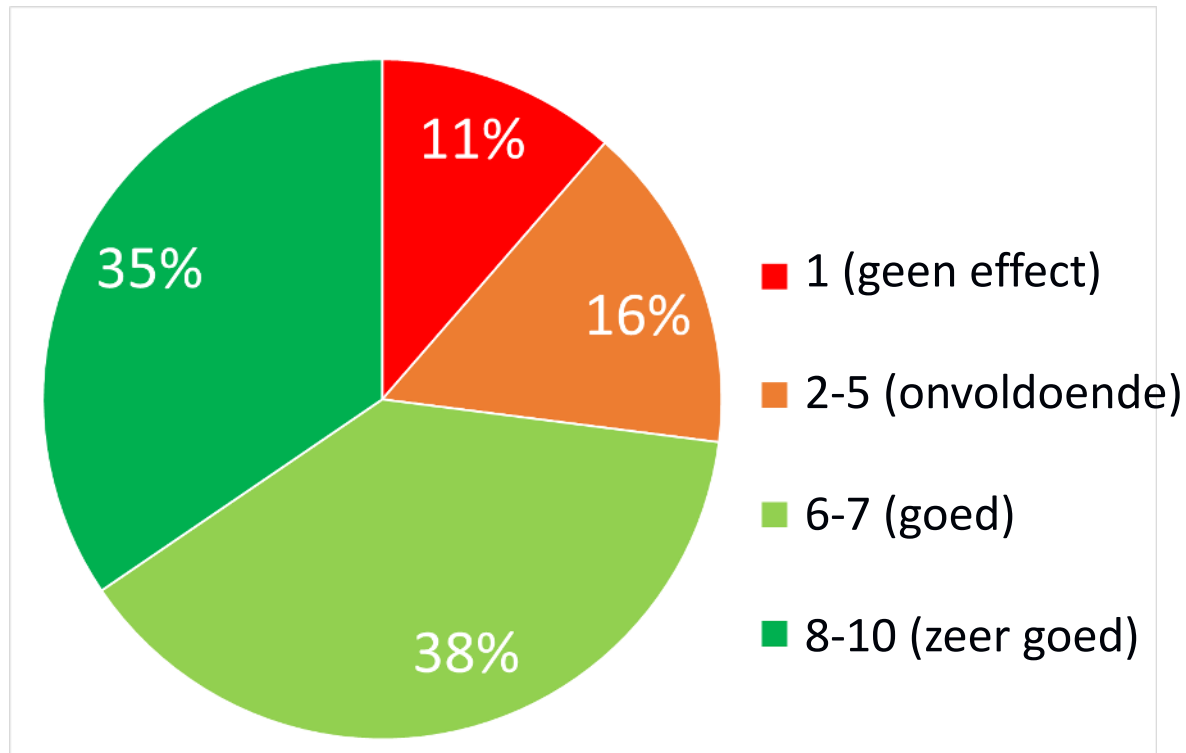
Klanten beoordelen hun eigen klachten (N=1)

- Grensverleggende toevoeging aan wat wij kennen als "golden standard"

Elke patient kan objectief beoordelen of de behandeling helpt of niet

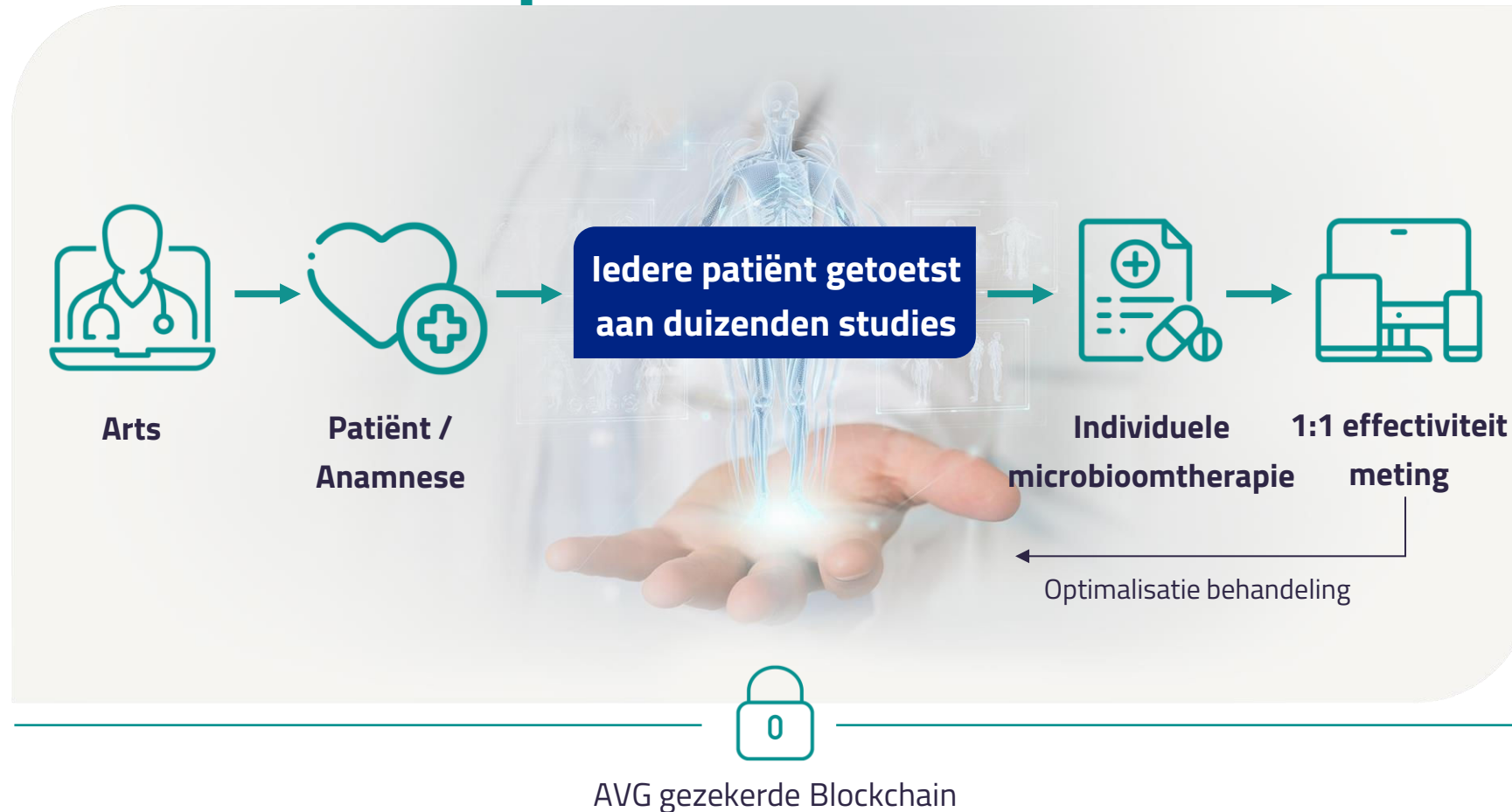


Telefonische servicegesprekken met ca. 1250 cliënten: 73% goed tot zeer goed effect, 90% vrijwel geen bijwerkingen



The End

Microbiome Center ondersteunt artsen bij de behandeling van chronische patiënten d.m.v. evidence-based gepersonaliseerde microbiomtherapie.



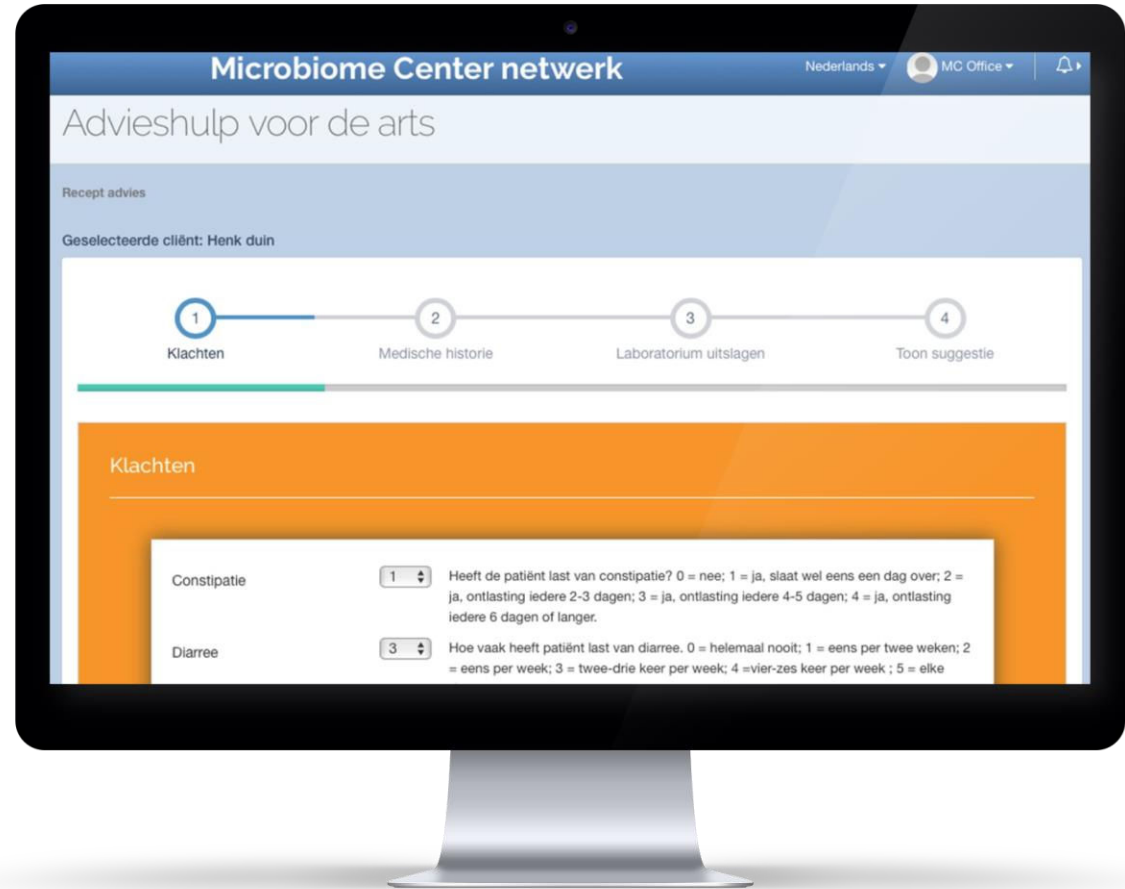
Voordelen

- Behandeladvies in minuten beschikbaar
- Evidence-based onderbouwing
- Logistiek en administratie worden verzorgd
- De arts beslist

Elke patiënt een eigen wetenschappelijke screening d.m.v. een kennishulp tool

Advieshulp voor de arts

1. Klachten
2. Medische historie
3. Microbiologische laboratoriumuitslag
4. Toon suggestie



The screenshot shows a web application titled "Microbiome Center netwerk" with a language dropdown set to "Nederlands" and a user profile for "MC Office". The main heading is "Advieshulp voor de arts". Below this is a "Recept advies" section and a "Geselecteerde cliënt: Henk duin". A progress bar with four steps is shown: 1. Klachten (active), 2. Medische historie, 3. Laboratorium uitslagen, and 4. Toon suggestie. The "Klachten" section is expanded, showing a form with two questions: "Constipatie" (with a dropdown set to 1) and "Diarree" (with a dropdown set to 3). Each question has a detailed explanation of the scale used.

Microbiome Center netwerk Nederlands MC Office

Advieshulp voor de arts

Recept advies

Geselecteerde cliënt: Henk duin

1 Klachten 2 Medische historie 3 Laboratorium uitslagen 4 Toon suggestie

Klachten

Constipatie 1 Heeft de patiënt last van constipatie? 0 = nee; 1 = ja, slaat wel eens een dag over; 2 = ja, ontlasting iedere 2-3 dagen; 3 = ja, ontlasting iedere 4-5 dagen; 4 = ja, ontlasting iedere 6 dagen of langer.

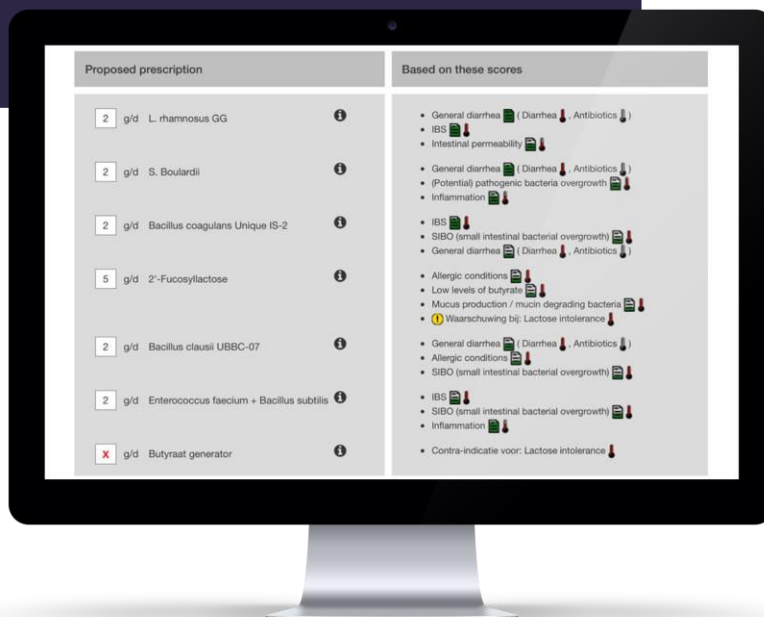
Diarree 3 Hoe vaak heeft patiënt last van diarree. 0 = helemaal nooit; 1 = eens per twee weken; 2 = eens per week; 3 = twee-drie keer per week; 4 = vier-zes keer per week; 5 = elke

Gepersonaliseerd receptuur (o.a. pre-, pro-, postbiotica) met wetenschappelijke rationale

- Recept vrij aan te passen door arts
- Contra-indicatie systeem aanwezig
- Persoonlijk recept magistraal bereid door apotheker
- Thuis afgeleverd bij de patiënt



Wetenschappelijke onderbouwing achter elk element in het recept



Enterococcus faecium + Bacillus subtilis

Product informatie:

De combinatie van deze twee stammen wordt al lange tijd in Aziatische landen gebruikt en is veel onderzoek mee gedaan. De meest prominente toepassing is bij colitis ulcerosa, waarvoor sterke evidence beschikbaar is uit een meta-analyse van maar liefst 53 RCT's (1). Deze meta-analyse en andere onderzoeken bieden ook sterke evidence voor een direct effect op ontstekingen (1-3). Ook voor IBS is enige klinische evidence (4,5). Deze onderzoeken bieden ook evidence voor de aan IBS gerelateerde klacht buikpijn (4,5). Verder is er enige klinische evidence dat deze stammen effectief kunnen zijn bij SIBO (6), AAD (7), en luchtweginfecties (8). Tot slot is er in vitro evidence voor een effect op candida (9).

Actieve componenten:

Enterococcus faecium Rosell-26 (1.7e9 cfu/g); Bacillus subtilis Rosell-179 (0.3e9 cfu/g)

Ingrediënten: Maiszetmeel, bacteriestammen

Min:1 g/d, Max:15 g/d

Referenties:

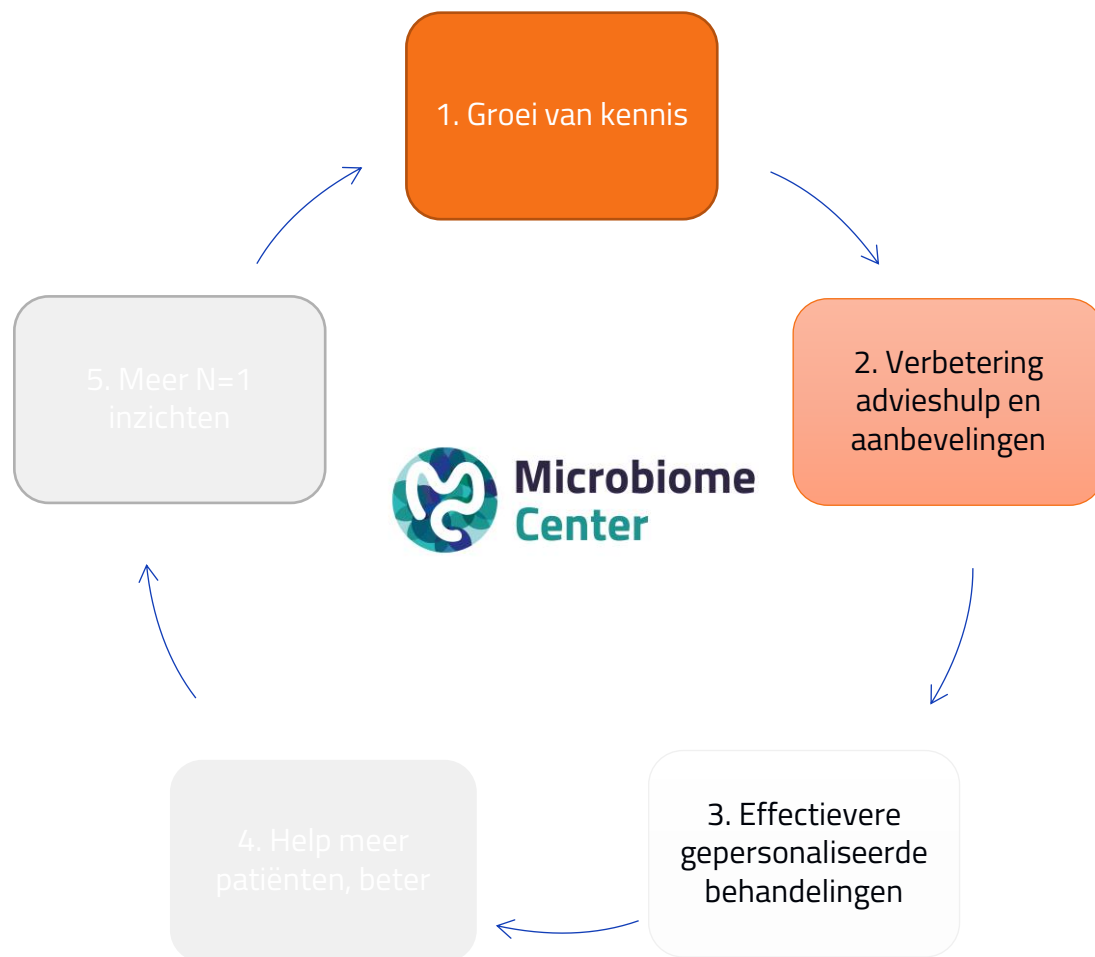
- (1) Probiotic Medilac-S® for the induction of clinical remission in a Chinese population with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis
- (2) Clinical study on the efficacy of mesalazine and live combined Bacillus subtilis and Enterococcus faecium enteric-coated capsules in the treatment of ulcerative colitis
- (3) Live Combined Bacillus subtilis and Enterococcus faecium Ameliorate Murine Experimental Colitis by Immunosuppression
- (4) The effects of probiotics on symptoms of irritable bowel syndrome
- (5) Efficacy of combination therapy with probiotics and mosapride in patients with IBS without diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase II trial
- (6) Beneficial effect of probiotics supplements in reflux esophagitis treated with esomeprazole: A randomized controlled trial
- (7) A retrospective study of probiotics for the treatment of children with antibiotic-associated diarrhea
- (8) Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial
- (9) In vitro inhibitory activity of probiotic products against oral Candida species



1:1 effectiviteit
meting

Zichzelf versterkend model waarbij de opgedane kennis leidt tot een continue verbetering van microbiombehandelingen

TNO innovation
for life



Zelfversterkend model waarin kennis uit de praktijk leidt tot unieke en continu verbeterende microbiombehandelingen

- Bouw voort op wat we al weten en voeg unieke N=1-inzichten toe
- 15.000+ patiënten en 800+ artsen
- Nog maar het begin. Leer samen om de gepersonaliseerde behandeling voor patiënten verder te optimaliseren