



Nieuwe therapeutische doelen in de behandeling van **alcoholverslaving:** wat onthult het metabooloom in het bloed?

Dr. Sophie Leclercq

Gekwalificeerd FNRS-onderzoeker. Laboratory of Nutritional Psychiatry. Institute of Neuroscience, UCLouvain, Brussel

Alcohol use disorder (AUD) is een wereldwijd gezondheidsprobleem met beperkte behandelingsmogelijkheden. De biochemische mechanismen die leiden tot deze aandoening zijn nog niet volledig opgehelderd. In dat opzicht vertegenwoordigt de studie van het metabooloom een veelbelovende benadering voor het ontdekken van nieuwe therapeutische doelen.

Het metabooloom in het bloed bevat een overvloed aan bioactieve moleculen die functionele veranderingen in het metabolisme van de gastheer weerspiegelen, maar ook de invloed van het darmmicrobioom en voedingsgewoonten.

In een onderzoek aan de UCLouvain werd een analyse uitgevoerd van het metabooloom in het bloed van 96 patiënten die aan AUD leden en voor ontwenning waren opgenomen in de *Cliniques universitaires Saint-Luc*. Dat toont aan dat bepaalde voedingsbestanddelen, zoals polyfenolen, die voornamelijk voorkomen in fruit, groenten, thee en koffie, een neuroactief potentieel zouden kunnen hebben en symptomen van depressie, angst en zin in alcohol zouden kunnen moduleren.

Alcohol Use Disorder (AUD) is in de ernstigste vorm en vormt een groot probleem voor de volksgezondheid, en staat beter bekend als alcoholverslaving. Chronisch en overmatig alcoholgebruik heeft schadelijke gevolgen voor de lichamelijke en geestelijke gezondheid van degene die het consumeert, maar heeft ook negatieve gevolgen voor de omgeving, familie, goede vrienden en collega's. De aandoening vertegenwoordigt een aanzienlijke maatschappelijke kost (productiviteitsverlies of absentie op het werk, talrijke ziekenhuisopnames enz.). In heel wat neurobiologische studies is het belang van een onbalans in neurotransmitters (serotonine, glutamaat, GABA, dopamine, endogene opioïde peptiden) in het cerebrale beloningscircuit aangetoond bij de ontwikkeling van een alcoholverslaving (1). Farmacologische middelen die zijn gericht op die neurotransmitters hebben echter heel weinig therapeutische werkzaamheid (2) en het aantal patiënten dat terugvalt na de ontwenning blijft heel hoog bij deze pathologie.

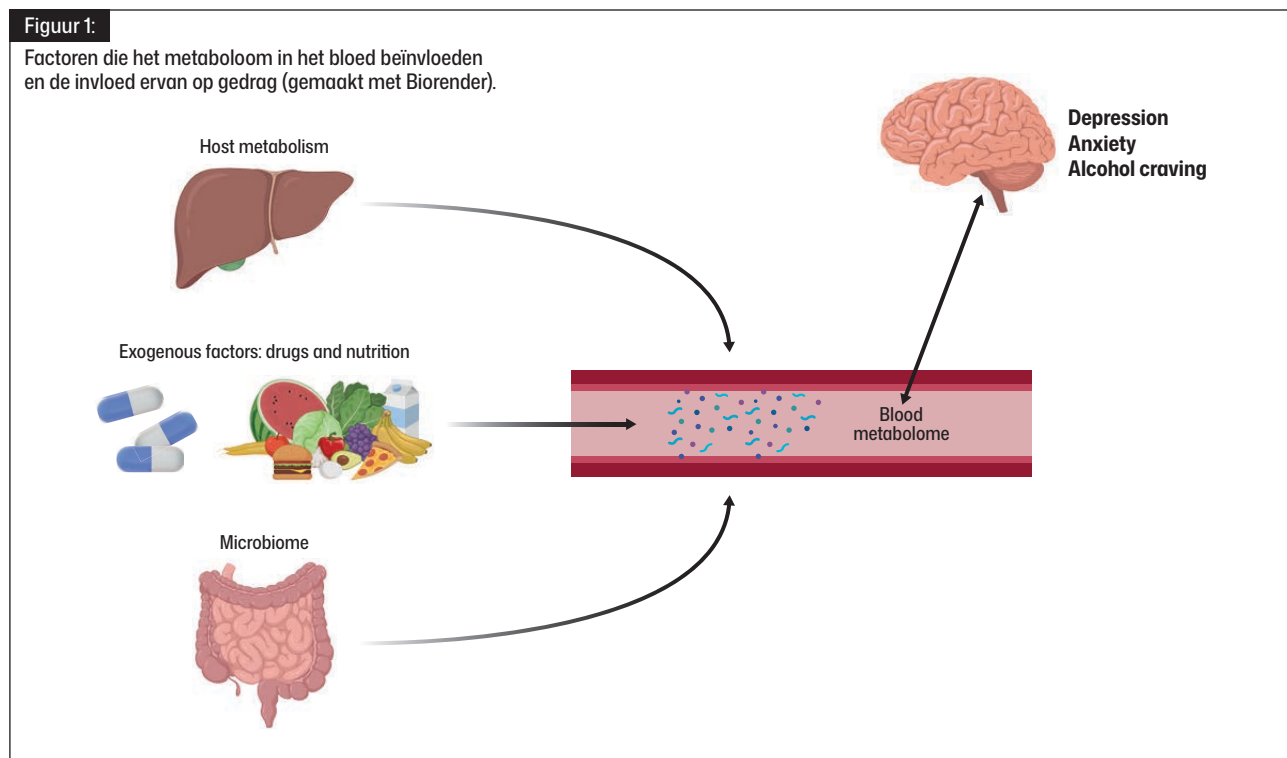
Invloed van alcohol op de darmmicrobiota

Naast de schadelijke invloed op de hersenen heeft alcohol ook invloed op perifere organen, waaronder de darmen, en meer in het bijzonder op de darmmicrobiota. De microbiota is een complex, dynamisch ecosysteem dat bestaat uit honderden

miljarden micro-organismen (bacteriën, virussen, gisten, schimmels, *archaea*) die in ons spijsverteringskanaal leven. Studies in ons laboratorium hebben aangetoond dat de samenstelling van de darmmicrobiota van patiënten met AUD is veranderd in vergelijking met die van gezonde proefpersonen die heel weinig alcohol consumeren (3). Interessant genoeg wordt die 'dysbiose' in verband gebracht met de ernst van de alcoholverslaving: hoe groter de microbiële veranderingen, hoe ernstiger de symptomen van depressie, angst en zin in naar alcohol (of *craving*). Dat zijn drie psychologische waarschuwingssignalen voor een terugval. Daarnaast hebben we aangetoond dat het transplanteren van de fecale microbiota van alcoholafhankelijke patiënten naar gezonde muizen de getransplanteerde muizen depressiever en minder sociaal maakte (4). Dat type experiment toont de oorzakelijke rol aan van de microbiota bij het ontstaan van psychologische problemen.

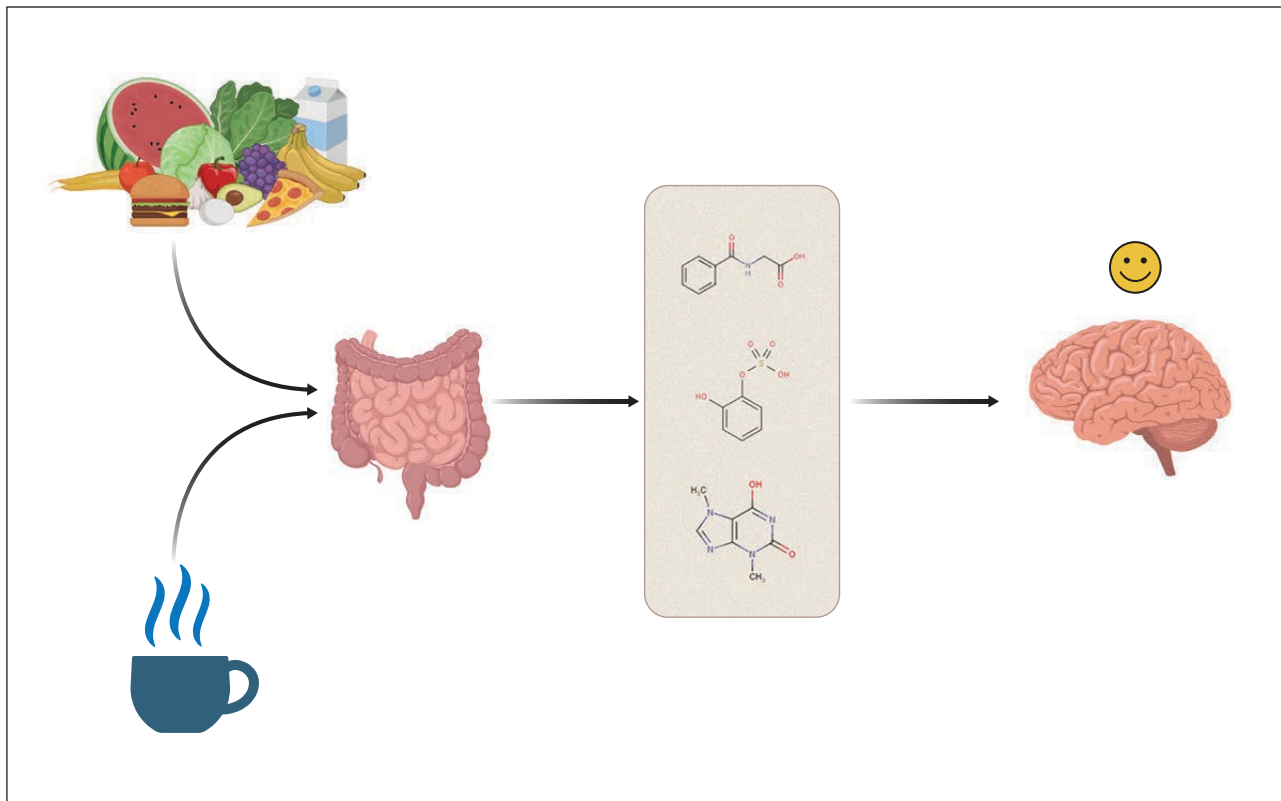
De 'hersens-darm'-as

De afgelopen tien jaar zijn er talloze studies gepubliceerd over de rol van de darmmicrobiota bij de ontwikkeling van psychiatrische ziekten (5). Onderzoek heeft een 'hersens-darm'-as aan het licht gebracht waarbij darmbacteriën communiceren met de hersenen om ons gedrag, onze emoties en cognitieve functies te reguleren. De communicatiewegen tussen de darm en de hersenen zijn onderwerp van intensief onderzoek en op dit moment



Figuur 2:

Invloed van een dieet rijk aan polyfenolen op het metaboloom in het bloed en de voordelen hiervan op het vlak van gedrag (gemaakt met Biorender).



kunnen we al met zekerheid zeggen dat de nervus vagus, ontstekingscytokinen en bacteriële metabolieten een rol spelen hierbij (5). De meest bestudeerde bacteriële metabolieten zijn vetzuren met een korte keten, zoals acetaat, propionaat en butyraat. Ze zijn afkomstig van de fermentatie van voedingsvezels door darmbacteriën. Butyraat heeft interessante ontstekingsremmende en neuroactieve eigenschappen, waaronder een altijd meer erkend antidepressief effect (6).

Het metaboloom in het bloed bestaat uit 1) honderden kleine moleculen die functionele veranderingen in het metabolisme van de gastheer vertegenwoordigen, 2) metabolieten geproduceerd door intestinale micro-organismen, en 3) metabolieten afkomstig van voeding of geneesmiddelen (7) (Figuur 1). Het is nu mogelijk om het metaboloom van het bloed te analyseren met behulp van massaspectrometrie (MS) gekoppeld aan vloeistofchromatografie (VC) of gaschromatografie (GC) of kernspinresonantie (NMR).

Naast de schadelijke invloed op de hersenen heeft alcohol ook invloed op perifere organen, waaronder de darmen, en meer in het bijzonder op de darmmicrobiota.

Invloed van alcohol op het metaboloom in het bloed

In een studie die onlangs werd gepubliceerd in het tijdschrift *eLife* (8), analyseerden we de impact van chronisch en overmatig alcoholgebruik op het metaboloom in het bloed van 96 patiënten met AUD die werden opgenomen voor een ontwenningprogramma in de *Cliniques Universitaires Saint-Luc*, met behulp van een niet-gerichte LC-MS-methode. Vervolgens voerden we correlatieve analyses uit tussen bloedmetabolieten en psychologische symptomen zoals depressie, angst en voorkeur voor alcohol, met als doel biomarkers van psychologisch lijden te ontdekken (Figuur 1). We stelden de hypothese dat de metabolieten die significant zijn gecorreleerd met psychologische symptomen mogelijk neuroactief zijn. Als versterking voor die hypothese werd de aanwezigheid van die interessante metabolieten in de hersenen van patiënten die leden aan AUD bevestigd via een post-mortemonderzoek.

Hoewel er talloze metabole veranderingen zijn waargenomen bij patiënten met AUD, met name met betrekking tot verschillende klassen lipiden (vetzuren met lange keten, fosfolipiden, lysofosfatidylcholine) en galzuren, richt dit overzicht zich met name op twee soorten metabolieten die het resultaat zijn van de dialoog tussen de voeding, de microbiota en de gastheer: cafeïnemetabolieten (paraxanthine, theobromine, theofylline) en hippurinezuur.

Paraxanthine, theofylline en theobromine zijn metabolieten van cafeïne die voorkomen in koffie, thee en chocolade. Theobromine is de belangrijkste alkaloïde in cacao en is verantwoordelijk voor de bittere smaak van chocolade. Preklinische studies hebben aangetoond dat theobromine alcoholgebruik kan terugdringen, met name door in te werken op adenosinereceptoren en fosfodiësterases in de hersenen (9). Paraxanthine heeft een psychostimulerend effect en kan de afgifte van dopamine in het beloningscircuit van de hersenen moduleren (10). Een systematische review uit 2017 suggereert dat de consumptie van koffie, thee en cacao mogelijk beschermende effecten heeft tegen depressie (11). In onze studie (8) waren die metabolieten allemaal verlaagd bij patiënten met AUD in vergelijking met controles en waren ze negatief gecorreleerd met depressie, angst en *craving*. Dat betekent dat lage bloedspiegels van die metabolieten worden geassocieerd met ernstigere symptomen van depressie, angst en *craving* naar alcohol. Op dezelfde manier was hippurinezuur ook negatief gecorreleerd met de drie psychologische symptomen van alcoholverslaving. Hippurinezuur is een goed voorbeeld van een 'co-metabooliet', omdat de synthese ervan afhankelijk is van de gastheer en de microbiota. Het wordt geproduceerd uit polyfenolen (zoals catechine en chlorogeenzuur) die voorkomen in fruit, groenten, thee en koffie. Polyfenolen worden door darmbacteriën gemetaboliseerd tot benzoëzuur, dat vervolgens in de lever met glycine wordt geconjugeerd tot hippuurzuur (12). In andere studies zijn ook lage bloedspiegels van hippuurzuur aangetoond bij patiënten met een ernstige depressie (13).

Tot slot toonden we aan dat al die metabolieten die worden geassocieerd met de psychologische symptomen van alcoholverslaving ook detecteerbaar waren in de hersenen en dus de bloed-hersenbarrière konden passeren. Hun neuroactieve potentieel moet worden gevalideerd in preklinische modellen.

Deze ontdekking opent de weg naar nieuwe therapeutische perspectieven die zijn gericht op het verhogen van de bloedspiegels van die metabolieten om een gunstig effect te verkrijgen



Take-home messages

- Het metabooloom in het bloed weerspiegelt de dialoog tussen voeding, darmmicrobiota en het metabolisme van de gastheer.
- Patiënten met een alcoholverslaving worden gekenmerkt door ingrijpende veranderingen in het metabooloom van het bloed.
- Bepaalde circulerende metabolieten zijn significant gecorreleerd met de psychologische symptomen van alcoholafhankelijkheid, zoals depressie, angst en zin in alcohol.
- Een dieet dat rijk is aan polyfenolen zou effectief kunnen zijn bij het verbeteren van de geestelijke gezondheid van patiënten met alcoholproblemen.

op depressie, angst en zin in alcohol. Zo kunnen we het aantal patiënten die terugvallen in hun oude gewoontes terugdringen. In die context zou een dieet rijk aan polyfenolen, en dus rijk aan vers fruit en groenten, in combinatie met thee en koffie (en waarom niet een beetje chocolade) effectief kunnen zijn bij het verbeteren van de geestelijke gezondheid van patiënten met alcoholproblemen (Figuur 2). ■

Referenties

1. Gilpin NW, Koob GF. Neurobiology of alcohol dependence: focus on motivational mechanisms. *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2008;31(3):185.
2. Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochemical pharmacology*. 2008;75(1):34–56.
3. Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, Neyrinck AM, Jamar F, Stärkel P, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Oct 21;111(42):E4485–93.
4. Leclercq S, Le Roy T, Furguieles S, Coste V, Bindels LB, Leyrolle Q, et al. Gut Microbiota-Induced Changes in γ -Hydroxybutyrate Metabolism Are Linked to Altered Sociability and Depression in Alcohol Use Disorder. *Cell Reports*. 2020 Oct 13;33(2):108238.
5. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*. 2019 Aug 28;99(4):1877–2013.
6. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019 Apr;4(4):623–32.
7. Bar N, Korem T, Weissbrod O, Zeevi D, Rothschild D, Leviatan S, et al. A reference map of potential determinants for the human serum metabolome. *Nature*. 2020 Dec;588(7836):135–40.
8. Leclercq S, Ahmed H, Amadieu C, Petit G, Koistinen V, Leyrolle Q, et al. Blood metabolomic profiling reveals new targets in the management of psychological symptoms associated with severe alcohol use disorder. *Buettner C, Wong ML, editors. eLife*. 2024 Nov 29;13:RP96937.
9. Thorsell A, Johnson J, Heilig M. Effect of the adenosine A2a receptor antagonist 3,7-dimethyl-propargylxanthine on anxiety-like and depression-like behavior and alcohol consumption in Wistar Rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Aug;31(8):1302–7.
10. Orrú M, Guitart X, Karcz-Kubicha M, Solinas M, Justinova Z, Barodia SK, et al. Psychostimulant pharmacological profile of paraxanthine, the main metabolite of caffeine in humans. *Neuropharmacology*. 2013 Apr;67C:476–84.
11. García-Blanco T, Dávalos A, Visioli F. Tea, cocoa, coffee, and affective disorders: vicious or virtuous cycle? *Journal of Affective Disorders*. 2017 Dec 15;224:61–8.
12. Lees HJ, Swann JR, Wilson ID, Nicholson JK, Holmes E. Hippurate: The Natural History of a Mammalian-Microbial Cometabolite. *J Proteome Res*. 2013 Apr 5;12(4):1527–46.
13. van der Spek A, Stewart ID, Kühnel B, Pietzner M, Alshehri T, Gauß F, et al. Circulating metabolites modulated by diet are associated with depression. *Mol Psychiatry*. 2023 Jul 26;1–14.